

Gastro **trilogía**

2 0 1 5

EPISODIO IV

Trastornos funcionales
digestivos y enfermedades
gastroduodenales

CONACYT
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2013/17732

Dr. José María Remes Troche
Dr. Enrique Coss Adame
Dr. Francisco J. Bosques Padilla
Dra. María E. Icaza Chávez

Gastrotrilogía IV "Trastornos funcionales digestivos y enfermedades gastroduodenales" es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, México, D.F. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,

Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.

Impreso en México. El tiro consta de 1000 ejemplares.

ISBN: 978-607-437-324-0

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
(AMG), por: AM EDITORES, S.A. DE C.V. a través de su sello CLAVE EDITORIAL.
Impreso por: Litográfica Ingramex S.A. de C.V. Centeno 162-1, Col. Granjas Esmeralda
C.P. 09810, México D.F.



DIRECCIÓN DEL PROYECTO

Carlos Herver Díaz, José Eduardo Salinas de la Luz y Esther Castillo Aguilar

PRODUCCIÓN

Laura Mijares Castellá

ARTE

Ana Teresa Vázquez de la Mora, Ana Lydia Arcelus Cano,
Cristina Gutiérrez Herce

PREPrensa

José Luis de la Rosa Meléndez

Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109
Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120
México, D.F., Tel. 52(55) 5258 0279

ame@ameditores.com

www.ameditores.com

PRÓLOGO

Debido al éxito logrado en las gestiones académicas de los años previos donde la Asociación Mexicana de Gastroenterología modificó las tradicionales reuniones regionales, éstas se transformaron en exitosas reuniones monotemáticas, contando con una nutrida participación. Por ello, hemos decidido darle continuidad a este proyecto y me permito presentar a ustedes con orgullo esta cuarta entrega de lo que hemos denominado Gastrotrilogías.

Dedicada en esta ocasión a los trastornos funcionales digestivos y a enfermedades gastroduodenales, como el reflujo gastroesofágico y la enfermedad ácido péptica, todos ellos padecimientos de alto impacto que ocupan al menos la mitad o más de nuestra consulta, como el denominado síndrome de intestino irritable (SII), que se reconoce como el trastorno funcional digestivo más frecuente en el mundo. Aunque por muchos años al SII se le consideró como un diagnóstico de exclusión, su identificación ha cambiado con la formulación de diversos criterios que nos permiten reconocer a los individuos afectados. Manning (1978) y Kruis (1984) fueron los primeros en proponer una serie de criterios que evalúan la presencia de sintomatología. Años después y como resultado del consenso de expertos a nivel mundial, surgieron los denominados criterios de Roma I (1990) y más tarde los criterios de Roma II (1999) con los cuales se obtuvo una definición diagnóstica más restrictiva al evaluar no sólo la presencia sino también la frecuencia de los síntomas. Finalmente ahora nos encontramos en la etapa del uso de los criterios de Roma III (2006).

En el presente libro ustedes encontrarán información oportuna y actualizada de estos temas. Para ello se contó con la experta guía de sus Editores, el Dr Jose María Remes Troche y el Dr Enrique Coss Adame, quienes convocaron a un grupo de 27 colegas tanto nacionales como internacionales como el Dr Adil E. Bharucha, de la Clínica Mayo, el Dr Ravinder K. Mittal de la Universidad de California en San Diego y el Dr Eamonn Quigley del hospital Metodista de Houston y el Colegio Médico Weill Cornell. Estos conocimientos están plasmados en 25 capítulos que abordan estos temas y estoy seguro que la información presentada ayudara a los clínicos a refrescar sus conocimientos, lo que redundara en una mejor atención de nuestros pacientes.

Dr. Francisco J. Bosques Padilla

DIRECTORES DE CURSO

Dr. José María Remes Troche

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas. Veracruz, Ver.

Dr. Enrique Coss Adame

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. México, D.F.

LISTA DE AUTORES

Dr. Juan Vicente Alejandro Loya

Hospital Universitario Dr. José E. González. UANL. Monterrey, N.L.

Dra. Mercedes Amieva Balmori

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas. Veracruz, Ver.

Dr. Adil E. Bharucha

Department of Gastroenterology and Hepatology
Mayo Clinic, Rochester MN.

Dr. Francisco J. Bosques Padilla

Hospital Universitario Dr. José E. González. UANL. Monterrey, N.L.

Dr. Ramón I. Carmona Sánchez

Hospital Ángeles, Centro Médico del Potosí. San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Ana Delfina Cano Contreras

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas. Veracruz, Ver.

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad de la SS. México, D.F.

Dr. Enrique Coss Adame

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. México, D.F.

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui

Hospital General “Miguel Silva”. Morelia, Mich.

Dr. Angel Ricardo Flores Rendón

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado y Municipios de Baja California en Mexicali (ISSSTECALI)

Dr. Octavio Gómez Escudero

Hospital Ángeles Puebla. Puebla, Pue.

Dr. Francisco M. Huerta Iga

Hospital Ángeles Torreón. Torreón, Coah.

Dra. María E. Icaza Chávez

Star Médica Mérida. Mérida, Yuc.

Dr. Aurelio López Colombo

UMAE Hospital de Especialidades, CMN Manuel Ávila Camacho, IMSS Puebla

Dra. Alejandra Noble Lugo

Hospital Español de México. México, D.F.

Dr. Eamonn M. M. Quigley

Houston Methodist and Weill Cornell Medical College, American College of Gastroenterology

Dra. Olivia Ráscon Sosa

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas. Veracruz, Ver.

Dr. José María Remes Troche

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas. Veracruz, Ver.

Dra. Marcela Cristina Ruíz López

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dr. Eduardo Sánchez Brown

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado y Municipios de Baja California. Mexicali, B.C.

Dr. Max J. Schmulson Wasserman

Departamento de Medicina Experimental, UNAM. México, D.F.

Dr. Julio C. Soto Pérez

Hospital Central Sur de Alta Especialidad "Petróleos Mexicanos", México, D.F.

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dr. Miguel Á. Valdovinos Díaz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dra. Mónica Rocío Zavala Solares

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1	ERGE: Una entidad heterogénea. ¿Cómo identificar sus fenotipos? Dra. María E. Icaza Chávez	12
2	Tratamiento integral de la ERGE en 2015 Dr. Miguel Á. Valdovinos Díaz	24
3	Abordaje diagnóstico de la disfagia orofaríngea Dra. Mónica Rocío Zavala Solares	28
4	Efectos adversos de los IBP. ¿Mito o realidad? Perspectiva del internista Dr. Rodolfo Cano Jiménez	34
5	Los olvidados: eructos excesivos, rumiación y síndrome vómito cíclico Dr. Julio C. Soto Pérez	40
6	Manejo del paciente con gastroparesia diabética Dr. Octavio Gómez Escudero	53
7	¿Cuál es el papel de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en la dispepsia en el 2015? Dr. Ramón I. Carmona Sánchez	66
8	The Management of Functional Dyspepsia Eamonn M. M. Quigley	75
9	¿Ha cambiado la prevalencia de <i>Helicobacter pylori</i> en nuestro país y Latinoamérica? Dr. Francisco Esquivel Ayanegui	82
10	Cómo tratar <i>Helicobacter pylori</i> en el 2015 Dra. Alejandra Noble Lugo	86
11	En el 2015. ¿Debemos preocuparnos por el <i>Helicobacter pylori</i> en México? Dr. Juan Vicente Alejandre Loya, Dr. Francisco J. Bosques Padilla	94
12	The Future of Probiotics for Disorders of the Brain-Gut Axis Eamonn M. M. Quigley	106
13	Duodenitis eosinofílica. ¿Alergia, parásitos o algo más? Dr. Francisco M. Huerta Iga	116
14	Trastornos relacionados con la ingesta de gluten Dr. Luis F. Uscanga Domínguez	122
15	Abordaje diagnóstico y terapéutico de la distensión abdominal Dr. Max J. Schmulson Wasserman	127
16	El papel del sobrecrecimiento bacteriano en el síndrome de intestino irritable Dr. Aurelio López Colombo	137
17	Microbiota y síndrome de intestino irritable Dr. Miguel Á. Valdovinos Díaz	142

18	¿Qué hay de nuevo en el diagnóstico del síndrome del intestino irritable? Dr. Angel Ricardo Flores Rendón y Dr. Eduardo Sánchez Brown	148
19	Manejo actual del síndrome del intestino irritable (SII), recomendaciones prácticas Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta	152
20	Pruebas diagnósticas en estreñimiento crónico Dr. Enrique Coss Adame	164
21	Tratamiento del estreñimiento crónico Dra. Marcela Cristina Ruiz López, Dr. Enrique Coss Adame	171
22	Conceptos básicos en la anatomía y fisiología anorectal Dr. José María Remes Troche	180
23	Incontinencia fecal ¿Cómo hacer un buen diagnóstico? Dr. Enrique Coss Adame	190
24	Proctalgia y otros trastornos anorectales Dr. José María Remes Troche	195

ERGE: Una entidad heterogénea. ¿Cómo identificar sus fenotipos?

Dra. María E. Icaza Chávez

Hospital Star Médica de Mérida. Calle 26 No. 199 Int. 631 Col. Altabrisa

Mérida, Yucatán, CP 97300.

Teléfono: 9992006947

Correo electrónico: maruicaza@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se ha definido como el reflujo del contenido gástrico que produce síntomas y/o complicaciones molestas.¹

La ERGE está en aumento en todo el mundo. En Noruega, en un estudio de población abierta se compararon los años de 1995-7 con los años 2006-9 y se detectó un incremento del 31.4 al 40.9% de la presencia de cualquier síntoma de reflujo; de 5.4 a 6.7% en el reflujo severo y de 11.6 a 17.1% en el reflujo por lo menos una vez por semana.² Hay que destacar que la ERGE es una enfermedad notablemente heterogénea en términos de características clínicas, mecanismos fisiopatológicos y respuesta a la supresión ácida.³ Se ha demostrado en varios estudios que 50 a 70% de los pacientes con síntomas de ERGE no tienen erosiones durante el estudio endoscópico.⁴ En contraposición tenemos los datos derivados del análisis de estudios de tamizaje en individuos sanos realizados en población general. Cuando se realizan endoscopias en estos individuos asintomáticos, se detectan con poca frecuencia hernia hiatal, esofagitis erosiva y esófago de Barrett a pesar de no tener síntoma alguno de ERGE.⁵ Por lo tanto, podemos pensar que no todos los pacientes con manifestaciones esofágicas de reflujo tienen síntomas y no todos los pacientes con síntomas de reflujo tienen evidencia de consecuencias del reflujo sobre el esófago. Entender los distintos fenotipos de la ERGE nos permite atender a cada paciente en sus necesidades particulares.

FENOTIPOS DE LA ERGE

De acuerdo con las Guías Mexicanas de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico,⁶ existen 3 variedades fenotípicas y cada una de ellas tiene un comportamiento clínico diferente:

1) La ERGE no erosiva (ERNE), definida por la presencia de síntomas en ausencia de erosiones de la mucosa esofágica visualizada con endoscopio de luz blanca.

2) La ERGE erosiva (EE), cuando en el estudio endoscópico se detecta daño superficial o ruptura de la mucosa esofágica (erosiones esofágicas).

3) El esófago de Barrett (EB), definido por la presencia de metaplasia intestinal especializada en el esófago.

La endoscopia de tubo digestivo superior es el estándar de oro para identificar las erosiones esofágicas que son el distintivo de la enfermedad por reflujo. Por lo tanto, de acuerdo con los hallazgos endoscópicos, los pacientes con ERGE se pueden asignar al fenotipo no erosivo (ERNE por enfermedad por reflujo no erosiva) o al fenotipo erosivo (EE por esofagitis erosiva),⁷ o bien el hallazgo de epitelio de tipo columnar sobre el esófago, úlceras o estenosis, nos permite tomar biopsias y/o calificar a los pacientes como enfermedad por reflujo complicada, que habitualmente se reporta de manera separada de la esofagitis erosiva.

Aproximadamente 40-50% de los pacientes con síntomas de reflujo en centros de referencia y 20-30% de los pacientes en centros de primer nivel tienen esofagitis erosiva.⁸ El resto tienen una mucosa esofágica sin erosiones.

¿QUÉ NOS APORTAN LOS SÍNTOMAS PARA ESTABLECER LOS FENOTIPOS DE LA ERGE?

El diagnóstico basado en síntomas de reflujo (pirosis y regurgitaciones) es el método más importante para reconocer a la ERGE en la práctica clínica y en estudios epidemiológicos. Sin embargo no es perfecto. La prevalencia de pirosis y regurgitaciones puede variar entre 75 y 98% y entre 48 y 91% respectivamente, en sujetos con ERGE estudiados con endoscopia y/o pH-metría.⁶

No hay predictores clínicos bien definidos para la presencia o no de esofagitis. Se ha reportado que no hay una buena correlación entre la intensidad de los síntomas y la presencia y severidad de la esofagitis.⁹ Tampoco hay una buena correlación entre la intensidad de los síntomas y el grado de exposición esofágica al ácido.¹⁰ En varios estudios se ha demostrado que la intensidad de los síntomas y el impacto

en la calidad de vida son similares en los pacientes con ERNE y con EE.^{11,12} A pesar de la ausencia de erosiones, los pacientes con ERNE tienen menor respuesta al tratamiento y con mayor frecuencia son sometidos a más estudios diagnósticos.¹³

Aproximadamente un tercio de los pacientes con ERGE no tienen síntomas típicos (pirosis y regurgitaciones), es decir que no se puede hacer un diagnóstico basado en síntomas, pues refieren sensaciones inespecíficas o atípicas. En una revisión reciente que incluyó a grandes números de pacientes de la población general, en los análisis de regresión logística múltiple se demostró que los individuos de la población general a quienes se aplicó un cuestionario y que tenían ERGE definida por síntomas, el riesgo relativo de encontrar EE en la endoscopia fue de 3.3 (IC 95% 2.2-4.8) y de encontrar una hernia hiatal fue de 2.6 (IC 95%, 1.9-3.7). No hubo correlación significativa entre la ERGE definida por síntomas y la presencia de sospecha de metaplasia esofágica en la endoscopia.⁵ En la Figura 1 se muestran los resultados de los estudios resumidos por Dent en cuanto a la prevalencia de EE de acuerdo a la frecuencia y severidad de la pirosis y las regurgitaciones.

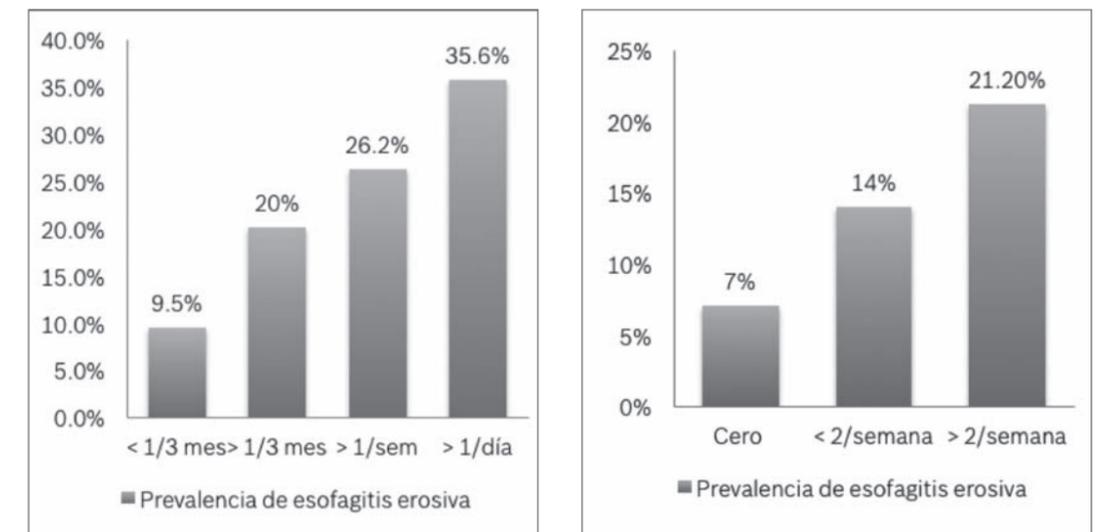


Figura 1: Prevalencia de esofagitis erosiva de acuerdo con la frecuencia de los síntomas de reflujo. Modificado de (Dent J, Becher A, Sung J, et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large scale surveys. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:863-873).

Los pacientes con ERGE con frecuencia tienen otros síntomas funcionales gastrointestinales, como dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable, con una frecuencia mayor que la esperada en la población general. En una revisión de la literatura se encontró que la prevalencia de síndrome de intestino irritable en pacientes con ERGE es globalmente de 36%. Sin embargo, es más prevalente en los pacientes con ERNE (41%) que en los pacientes con EE (23.9%).¹⁴

Además, en dos estudios se determinó que los pacientes con pirosis funcional por criterios de Roma III tenían una prevalencia de SII de 39% y 61.4%.^{15,16} Puede haber un común denominador en los pacientes con síndrome de intestino irritable y ERNE: la hipersensibilidad visceral.

Desde otro punto de vista, no todos los pacientes con evidencia física de reflujo tienen síntomas: en los interesantes estudios realizados en la población general de Suecia, Italia y China revisados por Dent y cols.⁵ la prevalencia de esofagitis por reflujo en individuos con y sin ERGE definida por síntomas fue de 29 y 12.1% respectivamente (Kalixanda realizado en Suecia), 19.9 y 8.6% respectivamente (Loiano-Monghiodoro realizado en Italia) y 12.5 y 6.1% respectivamente (SILC realizado en). Además, se encontró que 62.6% (Kalixanda), 52.5% (Loiano-Monghiodoro) y 90.9% (SILC) de individuos con esofagitis por reflujo no tenían ERGE definida por síntomas.

HIPERSENSIBILIDAD ESOFÁGICA Y FENOTIPOS DE ERGE

La hipersensibilidad esofágica puede ser un fenómeno independiente o puede sobreponerse con la ERGE. La hipersensibilidad esofágica significa que un estímulo que no conduce a daño esofágico produce síntomas como pirosis o dolor torácico, es decir, los pacientes tienen un umbral bajo a la percepción de estímulos fisiológicos que habitualmente no son dolorosos.¹⁷

La hipersensibilidad esofágica puede estar presente con el reflujo no ácido, el re-

flujo ácido o el reflujo débilmente ácido, así como en los síndromes funcionales. (pirosis funcional).¹⁸

¿QUÉ NOS APORTA LA ENDOSCOPIA PARA ESTABLECER LOS FENOTIPOS DE ERGE?

La endoscopia es un método poco sensible para el diagnóstico de la ERGE. De hecho, los cuestionarios de síntomas y la pHmetría son más sensibles que la endoscopia.¹⁹ No queda muy claro por qué algunos pacientes tienen esofagitis y otros no. Se han identificado algunos factores de riesgo para esofagitis erosiva como edad, tabaquismo, consumo de alcohol y obesidad, pero no son bien entendidos.²⁰

Los hallazgos endoscópicos que sugieren ERGE son: esofagitis erosiva, esófago de Barrett, úlceras o estenosis. La hernia hiatal puede estar presente, pero no necesariamente indica la existencia de ERGE en un individuo.

En estudios realizados en población general, la prevalencia de hernia hiatal en los estudios endoscópicos fue de 23.9% (Kalixanda, Suecia), 43% (Loiano-Monghiodoro, Italia) y 0.7% (SILC, China), independientemente de la presencia o no de síntomas de reflujo o esofagitis erosiva. Es notoria la importante diferencia entre los países occidentales y orientales. La prevalencia general de esofagitis erosiva fue de 15.5%, 11.8% y 6.4% en los estudios Kalixanda, Loiano-Monghiodoro y SILC respectivamente. El esófago de Barrett se encontró en 10.3%, 3.6% y 1.8% de los pacientes de los mismos estudios respectivamente, e independientemente de la presencia de síntomas.⁵

En un análisis de 7 estudios en población abierta, en todos menos en uno se encontró una asociación entre la hernia hiatal y la esofagitis erosiva. La razón de momios para esta asociación en el análisis multivariado en cuatro de los estudios fue de 3.5 (IC95% 2.5-5.2), 12.2 (IC 95% 5.0-29.9), 10.8 (IC 95% 5-23-6) y 5.4 (IC 95% 3.7-7.7). Sin embargo, cuando se analiza el grupo total de individuos con hernia hiatal,

66.5% a 71.4% no tenían ERGE definida por síntomas.⁵

Aunque la esofagitis erosiva se determina por medio de una endoscopia, un factor importante en la clasificación de los pacientes en la práctica clínica actual, es lo extendido del uso de inhibidores de bomba de protones en la población general. Gaddam y cols.²⁰ estudiaron por medio de endoscopia a 696 individuos con síntomas de ERGE. El 65.4% se clasificaron como ERNE y 34.6% como EE. En el análisis multivariado los factores de riesgo independientes para ERNE fueron el uso de inhibidores de bomba de protones antes de la endoscopia, (RM 3.19 IC 95% 2.14-4.77), la ausencia de reflujo nocturno (RM 0.63 IC 95% 0.41-0.97) la edad >60 años (RM 1.5 IC 95% 1.0-2.24) y la ausencia de hernia hiatal (RM 0.324 IC 95% 0.22-0.48). Cuando retiraron del análisis al grupo de pacientes que habían tomado inhibidores de bomba de protones antes de su primera endoscopia, quedaron 332 pacientes, de los cuales el 55.4% fueron no erosivos. En este subgrupo, los factores de riesgo para ser NERD fueron duración de los síntomas >5 años, ausencia de síntomas frecuentes (+ de 1 por semana) y la ausencia de síntomas nocturnos. Los autores consideran que el 10% de los pacientes diagnosticados como ERNE son en realidad EE en tratamiento con inhibidores de bomba de protones.

Si ya ubicamos a un paciente con pirosis y regurgitaciones y le hicimos una endoscopia y no tiene erosiones, e idealmente no tomaba inhibidores de bomba de protones antes de la endoscopia, entonces tenemos a un grupo de pacientes con ERNE. Este grupo es aún heterogéneo, ya que un subgrupo del mismo tendrá exposición esofágica anormal al ácido y otro no. Se han buscado por muchos años mejoras tecnológicas que incrementen la sensibilidad de la endoscopia para reconocer signos mínimos de daño de la mucosa de la unión escamo-columnar en ausencia de esofagitis erosiva, que permitan un diagnóstico certero de ERGE para reducir la necesidad de estudios subsecuentes como la pHmetría y la pHmetría/impedan-

cia. Con endoscopia de magnificación, de una larga lista de hallazgos endoscópicos elegidos, se documentaron 3 signos que tenían la especificidad requerida de >95%: venas en forma de puntos, línea en Z aserrada y venas en palizada ocultas.²¹ Sin embargo, la variabilidad entre endoscopistas, aún aquellos que son expertos, es alta, y solo las venas en palizada ocultas tuvieron un valor de kappa suficientemente bueno.

¿QUÉ NOS APORTA LA PH Y LA PH/IMPEDANCIA EN LOS FENOTIPOS DE LA ERGE?

El Grupo de Consenso de Vevey definió a la ERNE como una sub categoría de la ERGE caracterizada por síntomas molestos de reflujo en ausencia de erosiones o pérdida de continuidad de la mucosa esofágica en la endoscopia convencional en ausencia del uso reciente de medicamentos supresores del ácido.²² El grupo estableció que los pacientes con síntomas gastrointestinales altos pero no relacionados con el reflujo del contenido gástrico (pirosis funcional) deben ser excluidos del grupo de ERNE y quedar catalogados como trastornos funcionales. El grupo de estudio de Roma también considera que el grupo de pirosis funcional (endoscopia normal y ausencia de correlación entre los síntomas de reflujo y la exposición esofágica al ácido), deben ser excluidos del espectro de la ERGE.²³

El advenimiento de la tecnología que combina la pHmetría y la impedancia, ha permitido analizar más a profundidad los distintos subtipos de ERNE al poder detectar los episodios de reflujo no ácido y de reflujo débilmente ácido.

Los primeros estudios de fisiopatología con el uso de pHmetría/impedancia de 24 horas en pacientes con EE no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el número de episodios de reflujo no ácido que tuvieron en comparación con los individuos sanos.²⁴ El número episodios de reflujo ácido y débilmente ácido no es distinto entre los pacientes con pirosis funcional y los controles sanos y es sustancialmente menor que el de otros

subgrupos de ERNE (pH positivos y esófago hipersensible al reflujo ácido y débilmente ácido). Lo mismo sucede con la migración proximal del reflujo, que es igual en la pirosis funcional y los controles sanos y significativamente menor que en los distintos tipos de ERNE ($p < 0.01$)²⁵ Es importante comprender que la gran ventaja de las nuevas técnicas es poder establecer la asociación de los síntomas con los reflujo ácidos y no ácidos más que cuantificar la cantidad de reflujo no ácido.²⁶

De esta manera se han definido las subdivisiones de la ERNE, ya que parte de los pacientes tienen una exposición anormal al ácido, pero otros pacientes tienen una exposición normal al ácido pero con una correlación entre los síntomas y los episodios de reflujo. Otros más tienen reflujo débilmente ácido o no ácido y pueden identificar los episodios de reflujo como molestos. En la Tabla 1 se anotan los distintos tipos de ERNE.

Enfermedad por reflujo no erosiva: <ul style="list-style-type: none"> Síntomas típicos de reflujo Endoscopia negativa Exposición anormal al ácido en la pHmetría-impedancia
Esófago hipersensible al ácido <ul style="list-style-type: none"> Endoscopia negativa Exposición esofágica al ácido normal Asociación de síntomas positiva (IS >50%, SAP >95%) durante la pH-impedancia
Esófago hipersensible no ácido <ul style="list-style-type: none"> Endoscopia negativa Exposición esofágica al ácido normal Asociación de síntomas positivo al reflujo no ácido (IS >50%, PAS >95%) en la pH impedancia
Pirosis funcional <ul style="list-style-type: none"> No responde a inhibidores de bomba de protones Endoscopia normal Exposición esofágica al ácido normal Asociación negativa con cualquier tipo de reflujo (IS <50%, PAS < 95%) en la pH impedancia

Tabla 1. Fenotipos de ERNE y pirosis funcional. Modificado de Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:371-380.

En la Figura 2 se exponen los porcentajes de los hallazgos de los pacientes estudiados con endoscopia y pH/impedancia. Todos los pacientes son considerados subtipos de ERGE, excepto los pacientes con pirosis funcional.

¿LOS SUBTIPOS DE ERGE SON PROGRESIVOS?

Mucho se ha discutido y escrito sobre si la ERGE es una entidad progresiva que si no se cuida o controla, tiene la posibilidad de avanzar hacia una esofagitis más grave, el

esófago de Barrett y el cáncer. Algunos autores sugieren que los distintos fenotipos de la ERGE son independientes unos de otros, y que los pacientes permanecen en ese fenotipo a lo largo de su vida sin que necesariamente haya una progresión.²⁷ En 2004 Pace y cols.²⁸ reportaron el seguimiento a 10 años de un grupo de 33 pacientes con ERNE diagnosticada por medio de endoscopia y pHmetría. A los 10 años del diagnóstico 17/18 de los pacientes sometidos a un estudio endoscópico tenían esofagitis. Aunque se ha cuestionado mucho el incremento dramático de la esofagitis

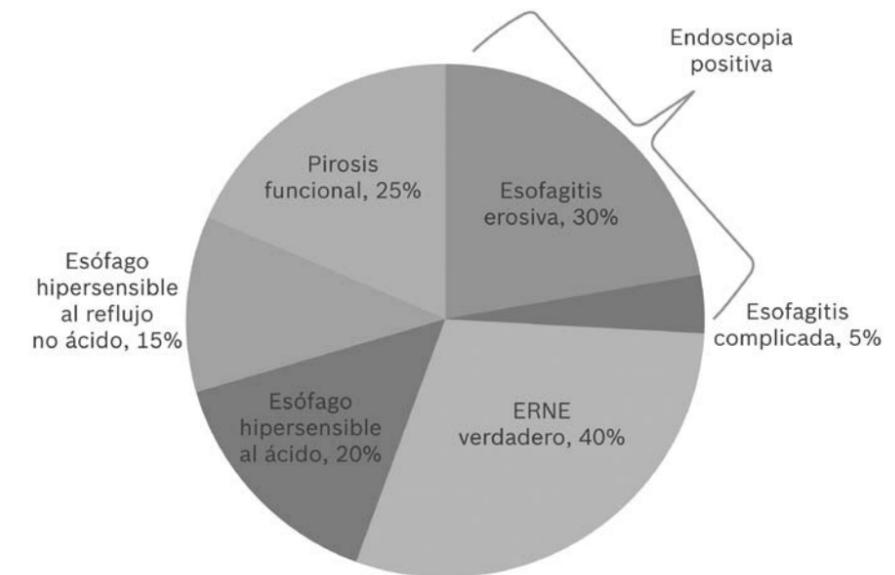


Figura 2. Resultados de la evaluación de 150 pacientes con síntomas de ERGE, sin inhibidores de bomba de protones estudiados con pHmetría impedancia, Savarino E, Zentilin P, Tutuian R et al. The role of non-acid reflux in NERD: lessons learned from impedance pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685-2693.

en esta publicación, algunos sugieren que la ERGE tiene un patrón progresivo, mientras que otros investigadores sugieren que hay poca progresión de la enfermedad en el tiempo y que los pacientes permanecen estables en la misma expresión fenotípica: ERNE, EE o esófago de Barrett.²⁹ Savarino y cols. sugieren que los factores fisiopatológicos que conducen a la ERGE se suman y son más numerosos en los pacientes con EE o Barrett que en los pacientes con ERNE.³⁰ No se ha demostrado que la producción de ácido de 24 horas o el nivel de acidez del estómago sean diferentes entre los controles sanos, los pacientes con EE o Barrett o ERNE.³¹ En un estudio de 100 pacientes consecutivos con esófago de Barrett (75 con segmento corto, 25 con segmento largo), 50 pacientes con EE y 48 voluntarios sanos, les realizaron pH-impedancia sin tratamiento con inhibidores de bomba de protones. Cuantificaron la exposición esofágica al ácido y/o reflujo débilmente ácidos o débilmente alcalinos y la extensión proximal del reflujo.³² Demostraron que los episodios totales de reflujo y los episodios de reflujo ácido se incrementaron gradualmente al comparar a los voluntarios sanos [28 (17.5-43) y 18 (8-31)] con los pacientes con EE [73.5

(54-96) y 52 (39-68)] con EB de segmento corto [83 (73.2-131) y 65 (43.3-95)] y EB de segmento largo [105 (102-187) and 77 (75-107)]. De manera interesante, en el EB de segmento largo, hubo un mayor porcentaje de episodios de reflujo que alcanzaron el esófago proximal (59%) en comparación con el EB de segmento corto (43%) $p < 0.05$. Los autores concluyen que los pacientes con EB tienen mayor intensidad del reflujo en comparación con los otros grupos.

En el estudio del grupo ProGERD³³ se analizó la evolución a largo plazo de los fenotipos de la ERGE. Este estudio inició con 6215 individuos con EE o ERNE de clínicas de atención primaria en Alemania, Austria y Suiza. Antes de la endoscopia inicial no debieron haber tomado medicamentos supresores del ácido de manera continua por más de 7 días de las 4 semanas previas. Se realizaron endoscopias de seguimiento a los 2 y 5 años. De los individuos que originalmente tenían ERNE, a los 5 años 75% seguían teniendo ERNE, 24.5% tenían esofagitis grado A/B de Los Ángeles, y 0.86% tenían esofagitis C/D. De los pacientes que iniciaron con esofagitis A/B de Los Ángeles, a los 5 años, 62% tenían ERNE, 34% tenían esofagitis A/B y 0.98% tenían esofagi-

tis C/D. De los pacientes que iniciaron con esofagitis C/D de los Ángeles, 50% tenían ERNE, 40.5% esofagitis A/B y 8.5% esofagitis C/D. Esto se resume en la Tabla 2.

Como se puede ver en la tabla, hubo casos nuevos de Barrett. Sin embargo, los autores mencionan que también hubo casos de regresión del Barrett. Los autores con-

cluyen que hubo movimientos en ambas direcciones en los casos de esofagitis erosiva y que bajo cuidados médicos la progresión a formas severas de ERGE es poco frecuente y que los pacientes con esofagitis C/D son los que tienen mayor riesgo de progresión a Barrett y requieren un manejo terapéutico efectivo.³³

N	Dx. inicial	Dx. final	N	%	Nuevos casos Barrett
1041	ERNE	ERNE	784	75%	5.9%
		LA A/B	248	24.5%	
		LA C/D	9	0.86	
918	LA A/B	ERNE	578	62.9	12.1
		LA A/B	321	34	
		LA C/D	9	0.98	
188	LA C/D	ERNE	94	50	19.7
		LA A/B	78	40.5	
		LA C/D	16	8.5	

Tabla 2. Evolución a largo plazo de los distintos fenotipos de ERGE. El N total es = 2721 individuos a los que se realizó endoscopia de la población original de 6215. Tomado de Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care – the ProGERD study. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:154-164.

¿QUÉ NOS APORTAN LOS ESTUDIOS BARITADOS PARA ESTABLECER LOS FENOTIPOS DE ERGE?

En un estudio reciente, 36 pacientes fueron sometidos a pHmetría de 24 horas y esofagograma con bario. Tomando como estándar de oro el resultado positivo en la pHmetría de 24 horas, 61% de los pacientes fueron positivos a reflujo patológico. El esofagograma tuvo 55% de falsos negativos y 31.2% de falsos positivos para una concordancia de 30.5%. La sensibilidad del esofagograma fue de 0.5, la especificidad de 0.64, el valor predictivo positivo 0.68, valor predictivo negativo 0.45.³⁴ Nun-

ca se han realizado estudios de buen tamaño, prospectivos para comparar la sensibilidad del esofagograma con la endoscopia para identificar la esofagitis moderada a severa o el esófago de Barrett. Además, la anomalía más frecuentemente asociada al esófago de Barrett es la hernia hiatal, un hallazgo común e inespecífico, por lo que el esofagograma no es un estudio útil para establecer los fenotipos de la ERGE. Su utilidad principal es en el postoperatorio de la cirugía anti reflujo y para evaluar algunos casos de disfagia.³⁵

¿QUÉ NOS APORTA LA PATOLOGÍA PARA ESTABLECER LOS FENOTIPOS DE LA ERGE?

Se han realizado varios intentos de establecer cambios histológicos en la mucosa esofágica que permitan hacer el diagnóstico de ERGE y diferenciarlo de la pirosis funcional. Esto en teoría nos permitiría hacer un diagnóstico de certeza de ERGE durante la endoscopia a pesar de que el paciente no tenga erosiones esofágicas. Ejemplos de estos hallazgos histológicos estudiados son los espacios intercelulares dilatados, la elongación papilar y los eosinófilos intraepiteliales.³⁶ La dilatación de los espacios intercelulares se estudió inicialmente con microscopía electrónica, pero se ha reportado que también puede evaluarse por medio de microscopía de luz.³⁶ La dilatación de los espacios intercelulares ha sido descrita por algunos autores como un hallazgo morfológico distintivo de pacientes con ERNE.³⁷ Se ha demostrado que la dilatación de los espacios intercelulares evaluados por microscopía electrónica puede distinguir a los pacientes con ERNE de los que tienen pirosis funcional.³⁸ En un estudio con 62 pacientes refractarios a inhibidores de bomba de protones se suspendió el medicamento por lo menos 2 semanas y se sometieron a endoscopia y pHmetría/impedancia de 24 horas. Se tomaron biopsias 3-5 cm arriba de la unión esófago gástrica. Los pacientes fueron clasificados como EE (N=23), ERNE (N=20), pirosis funcional (N=19) y controles sanos (N=25). Los patólogos asignaron una calificación por medio de puntos para cada característica histopatológica: espacios intracelulares dilatados, hiperplasia de células basales, elongación papilar e inflamación. Los patólogos estaban cegados al diagnóstico. La calificación fue diferente entre pacientes con pirosis funcional y la ERNE con alta significancia estadística ($p < 0.0001$). No hubo diferencias entre la ERNE y la EE, y tampoco entre pirosis funcional y controles sanos. Para diferenciar la ERNE de la pirosis funcional la sensibilidad de la calificación fue de 0.85 (IC 95% 0.62-0.97), la especificidad de 0.64 (IC 95% 0.40-0.84), VPP 0.71 (0.49-0.87), VPN 0.8 (IC 95% 0.52-0.96). La dilatación

de los espacios intercelulares parece más bien ser un marcador de daño esofágico y de alteración de la integridad de la mucosa, y no estar directamente implicado en la percepción de los síntomas.³⁹ Aún queda pendiente ubicar la utilidad de la histopatología en la diferenciación de los fenotipos de ERGE en la práctica clínica diaria.

¿QUÉ NOS APORTA LA MANOMETRÍA PARA ESTABLECER LOS FENOTIPOS DE LA ERGE?

Las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) se consideran el mecanismo predominante por el que el contenido gástrico pasa al esófago en los episodios de reflujo.⁴⁰ Estas relajaciones son la disminución de la presión del esfínter esofágico inferior no precedidas de una deglución.⁴¹ En pacientes con reflujo, hasta el 75% de los eventos ocurren durante las RTEEI pero la proporción de episodios de reflujo que puede atribuirse a estas relajaciones disminuye inversamente con la severidad del reflujo, probablemente por el incremento de la hipotensión del esfínter esofágico inferior de la ERGE severa. Además, las RTEEI parecen tener menos importancia en los pacientes con hernia hiatal que en los pacientes sin hernia.⁴² La “degradación” anatómica y mecánica de la unión esófago gástrica distingue a los pacientes con ERGE de los individuos normales: defectos en la competencia del diafragma crural, integridad del ligamento frenoesofágico y alteraciones de la pared muscular del esfínter esofágico inferior.³ La hipocontractilidad esofágica se considera el trastorno motor más frecuente de la ERGE, diferentes estudios muestran que la disfunción peristáltica es más prevalente en las presentaciones más severas de la ERGE.⁴³ Mediante manometría convencional se determinó que el 83%, 79%, 65%, 46% y 44% de individuos sanos, con pirosis funcional, ERNE, EE y Barrett tienen motilidad inefectiva, siendo las diferencias significativas.⁴²

En su análisis de 750 individuos con síntomas típicos de reflujo sometidos a endoscopia de tubo digestivo superior, manometría convencional o manometría con impedancia

y/o pHmetría con impedancia, se ubicaron 340 pacientes con EE, 106 pacientes con EB, 239 pacientes con ERNE, 70 pacientes con pirosis funcional y 48 individuos sanos. Savarino y cols.⁴² reportan diferencias significativas en la presión de reposo promedio del esfínter esofágico inferior y las amplitudes promedio de las contracciones esofágicas distales como se muestra en la Tabla 3.

Por medio de manometría de alta definición, en un análisis retrospectivo de 20 pacientes con EE, 20 pacientes con ERNE con pHmetría positiva y 20 controles sanos, se detectó una disfunción peristáltica en 33%, 56% y 76% de individuos sanos, con ERNE (pH+) y EE respectivamente ($p < 0.023$ vs controles, $p = 0.185$ vs ERNE).⁴⁴

Grupo	N	Presión en reposo promedio del EEI	Presión distal esofágica promedio
Sanos	48	27.6 (12-44)*	101.6 (24.2-211.8)*
Pirosis funcional	96	26.1 (9-42)*	94.4 (24.2-211.8)*
ERNE	213	20 (3-44)+	49.2 (14.1-188.3)++
EE	340	15.4 (1-43)++	41.2 (12-231.8)++
Barrett	106	13 (1-39)++	41.2 (12-231.8)++

Tabla 3 Características de la manometría en los distintos fenotipos de ERGE

* $P < 0.05$ vs ERNE, EE y EB + $P < 0.05$ vs EB, EE, pirosis funcional y sanos, ++ $P < 0.05$ vs ERNE, pirosis funcional y sanos. Tomado de Savarino E, Gemignani L, Pohl D et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 476-486.

CONCLUSIONES

La ERGE es una enfermedad sumamente frecuente en la población general. Los distintos fenotipos de la ERGE tienen características particulares importantes de tomar en cuenta en el tratamiento y seguimiento de los pacientes. En relación al funcionamiento esofágico, los episodios de reflujo y la histología, la PF se parece más a los controles sanos que a los pacientes con ERGE y no debe ser considerada ya parte del espectro de la ERGE. Los fenotipos de la ERGE suelen permanecer estables durante el paso de los años. Solo los grados más avanzados de EE requieren una vigilancia más estrecha.

En el siguiente algoritmo (Figura 3) de expresa la manera de definir los distintos fenotipos de ERGE de acuerdo a la información obtenida con lo síntomas, endoscopia y pHmetría/impedancia de 24 horas.

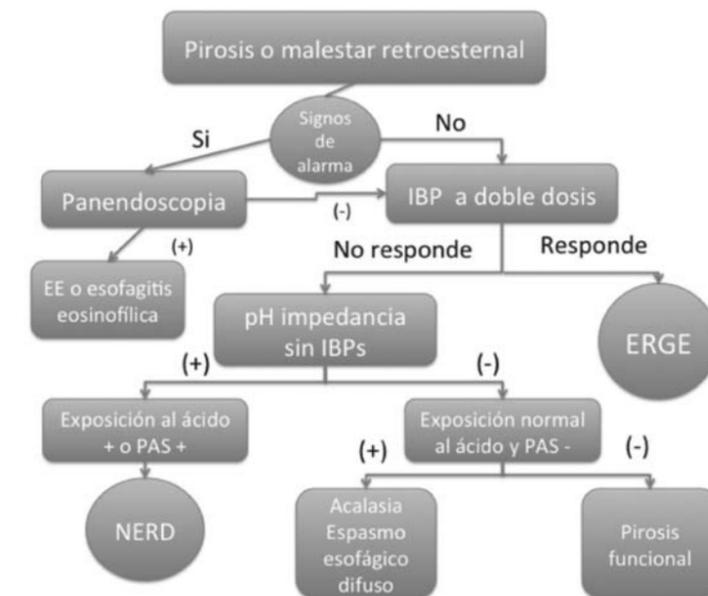


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de los distintos fenotipos de ERGE. Modificado de Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous sub-populations. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:371-380

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-20.
- Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergran J, Hveem K. Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study. Gut 2012;61:1390-7.
- Martinucci I, Bortoli N, Giacchino M, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease World J Gastrointestinal Pharmacol Ther 2014;5:86-96.
- Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH et al. Heartburn treatment in primary care: randomized, double blind study for 8 weeks. Br Med J 1999;319:550-3.
- Dent J, Becher A, Sung J, et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large scale surveys. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:863-873.
- Huerta-Iga FM, Tamayo de la Cuesta JL, Noble Lugo A. Consenso Mexicano de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Parte I. Rev Gastroenterol Mex 2012;77:193-213.
- Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. J Clin Gastroenterol 2007; 41: 131-7.
- Falk GW, Fennerty MB, Rothstein RI. AGA Institute technical review on the use of endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2006; 131:1315-36.
- El-Serag HB, Johanson JF. Risk factors for the severity of erosive esophagitis in Helicobacter pylori-negative patients with gastro-esophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol. 2002;37:899-904.
- Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, et al. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Am J Med 2010;123:583-92.

11. Wahlqvist P, Karlsson M, Johnson D et al. Relationship between symptom load of gastroesophageal reflux disease and health-related quality of life, work productivity, resource utilization and concomitant diseases: survey of a US cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:960–970.
12. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *International GORD Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:119–24.
13. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685–93.
14. Stanghellini V, Barbar G, Cogliandro R, Salvioli B, Cremon C, Di Giorgio R, Corinaldesi R: Overlap between GERD and IBS: irrefutable but subtle. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(suppl 2):S114–S117.
15. Lee KJ, Kwon HC, Cheong JY, Cho SW. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion* 2009;79:131-136.
16. Martinucci I, de Bortoli N, Di Fluri G, Mismas V, Gambaccini D, Leonardi G, Bellini M, Marchi S. P.1.59: Diagnosis of NERD in a population of patients with and without IBS: a pH-MII study. *Digestive and Liver Diseases* 2011; 43 (suppl 3):S168.
17. Prakash GC. Esophageal hypersensitivity. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2010;6:497-500.
18. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF et al American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 2008;135:1383-1391.
19. Dent J, Vakil N, Jones R. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pumpinhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010;59:714–21.
20. Gaddam S, Wani S, Ahmed H et al. The impact of pre-endoscopy proton pump inhibitor use on the classification of non-erosive reflux disease and erosive Oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1266-1274.
21. Edebo A, Tam W, Bruno M, et al. Magnification endoscopy for diagnosis of nonerosive reflux disease: a proposal of diagnostic criteria and critical analysis of observer variability. *Endoscopy* 2007;39:195–201.
22. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 2009; 80: 74–88.
23. Galimiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1459–1465.
24. Namasivayam V, Arora AS, Murray, JA. Weakly acidic reflux. *Dis Esophagus* 2011;24:56-62.
25. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol* 2012;47:159-68.
26. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: on or off proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2446–2453.
27. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease: should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-1909.
28. Pace F, Bollani S, olten P, Bienchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD)--a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004;36:111-5.
29. Fass R. Distinct phenotypic presentations of gastresophageal reflux disease: a new view of the natural history. *Dig Dis* 2004;22:100–7.
30. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:371-380.
31. Hirschowitz BI A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991;101:1149-1158.
32. Savarino E, Zentilin P, Frazzoni M et al. Characteristics of gastro-esophageal reflux episodes in Barrett’s esophagus, erosive esophagitis and healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:1061-e280.
33. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care – the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:154-164.
34. Serna-Gallegos D, Basseri B, Bairamian V et al. Gastroesophageal reflux reported on esophagram does not correlate with ph monitoring and high-resolution esophageal manometry *Am Surg* 2014;80:1026-1029.
35. Baker ME, Einstein DM. Barium esophagram. Does it have a role in gastroesophageal reflux disease? *Gastroenterol Clin N Am* 2014;43:47-68.
36. Fiocca R, Mastracci L, Riddell R, et al. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto prohect. *Human Pathol* 2010;41:223-31.
37. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25: 629–36.
38. Vela MF, Craft BM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn: comparison of intercelular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 844–50.
39. Kandulski A, Jechorek D, Caro C, et al. Histomorphological differentiation of non-erosive reflux disease and functional heartburn in patients with PPI-refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:643-651.
40. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109: 601-610.
41. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001; 49: 145-151.
42. Savarino E, Gemignani L, Pohl D et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 476-486.
43. Icaza ME, Soto JC, Pedroza J, Valdovinos MA Motilidad inefectiva en el tercio distal del esófago. Longitud del esófago afectado en relación a la gravedad de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2003;68:34-40.
44. Daum C, Sweis R, Kaufman E, et al. Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:517-e200.

Tratamiento integral de la ERGE en 2015

Dr. Miguel Á. Valdovinos Díaz

Profesor de Gastroenterología UNAM

Jefe de Motilidad Gastrointestinal

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es uno de los diagnósticos más comunes en gastroenterología en el paciente ambulatorio. Su prevalencia se ha estimado en el 10 a 20% y su incidencia es de 0.38% a 0.45% en el mundo occidental. [1] La ERGE impacta significativamente la calidad de vida y representa una importante carga económica para los sistemas de salud.

Los objetivos del tratamiento en la ERGE son el alivio de los síntomas, la cicatrización de la esofagitis y la prevención de las complicaciones. Para lograr estos objetivos se han desarrollado diferentes modalidades de tratamiento que incluyen medidas generales y modificaciones al estilo de vida, terapias farmacológicas, tratamientos endoscópicos y quirúrgicos y algunas terapias alternativas o de medicina complementaria. Para el empleo apropiado de estas modalidades terapéuticas es importante tomar en cuenta la edad del paciente, comorbilidad asociada, tiempo de evolución y fenotipo de la ERGE (no erosiva, erosiva, esófago de Barrett).

TRATAMIENTO INICIAL

Modificaciones al estilo de vida

La pérdida de peso, elevación de la cabecera de la cama y la cena temprana (2 a 3 horas antes de dormir) son las medidas generales que han mostrado reducir los síntomas y la exposición esofágica al ácido. La dieta baja en grasa, la disminución o supresión del consumo de alcohol, café y bebidas carbonatadas, también pueden ayudar al control de los síntomas. [2]

Antiácidos y alginatos

Los antiácidos son agentes que se utilizan para el alivio temporal e inmediato de los síntomas, principalmente después de las comidas. No tienen ninguna utilidad en el tratamiento a largo plazo de la ERGE. Los más utilizados son las sales de aluminio y magnesio, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio. Las fórmulas a base de alginatos, generalmente contienen bicarbonato de sodio y potasio. Estos compuestos cuando entran en contacto con el ácido gástrico forman una balsa en la unión esofagogástrica que funciona como barrera que evita el contacto del material refluído con la mucosa esofágica. También son utilizados para el alivio temporal de los síntomas. [3]

Inhibidores de la secreción de ácido

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los agentes más efectivos en el tratamiento de los diferentes fenotipos de la ERGE, muy superiores a los antagonistas de los receptores tipo 2 de la histamina (ARH2). En la variedad no erosiva de la ERGE (ERNE) se utilizan a dosis estándar por 4 semanas y en la esofagitis erosiva (EE) por 8 semanas. La respuesta a una dosis estándar de IBP por 4 semanas es significativamente mayor en la EE que en la ERN (56 vs 37%). [4] Aproximadamente 10 a 15% de pacientes con EE no tienen cicatrización completa de la esofagitis después de 8 semanas de tratamiento con dosis estándar de IBP. La mayoría de estos pacientes corresponden al grupo de EE con grados C y D de esofagitis. [5] Por ello, se recomienda que en pacientes con grados graves de EE, se utilice doble dosis de IBP.

La recidiva de esofagitis ocurre en el 15 a 23% de los pacientes con grados A y B y en el 24 a 41% de aquellos con grados C y D de esofagitis. Por ello, se recomienda el tratamiento de mantenimiento con IBP por 6 meses o más en la EE. En pacientes con ERNE la terapia a demanda con IBP es la modalidad terapéutica más costo/efectiva para el control de los síntomas a largo plazo. [6]

El tratamiento de las manifestaciones extraesofágicas de la ERGE requiere el uso de dosis altas de IBP (Doble dosis) por un tiempo más prolongado, generalmente de 3 meses.

ERGE refractaria

La falta de respuesta al tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP) es actualmente el motivo de consulta más común de los pacientes con enfermedad por reflujo (ERGE) que acuden al gastroenterólogo. No existe un consenso para definir la ERGE refractaria. La mayoría de los expertos consideran que solo los pacientes que no responden a doble dosis de IBP deben ser considerados como refractarios. Sin embargo, otros investigadores sugieren que la falta de respuesta sintomática a una dosis estándar de IBP es suficiente para considerar una falla a IBP, debido en parte a que para las agencias internacionales de medicamentos (p.ej FDA) no existe la indicación de doble dosis de IBP para la ERGE.

Magnitud del problema

Se ha estimado que 10 a 40% de los pacientes con ERGE no responden satisfactoriamente a una dosis estándar de IBP. La mayoría de los pacientes con ERGE refractaria corresponden a la variedad no erosiva de la ERGE (ERNE) y al grupo de pirosis funcional. Aproximadamente 40 a 50% de los pacientes con ERNE, 6 a 15% de aquellos con ERGE erosiva y 20% de enfermos con esófago de Barrett presentan esta condición, respectivamente.²

Causas de ERGE refractaria

Todos los pacientes que reportan síntomas de ERGE a pesar de tratamiento con IBP deben ser evaluados para verificar el apego y adherencia al tratamiento, ya

que éstas son las causas más comunes de ERGE refractaria. Entre los mecanismos propuestos para explicar la falta de respuesta a doble dosis de IBP, el reflujo débilmente ácido o débilmente alcalino es responsable del 30% de la persistencia de los síntomas. [7] Aunque el reflujo duodenogastroesofágico (RDGE) es capaz de inducir pirosis en pacientes que toman IBP, un estudio reciente mostró que la prevalencia de RDGE no es significativamente diferente en pacientes que responden al IBP comparados con los que no responden. [8] Otros mecanismos potenciales de falla a los IBP incluyen el estrés o comorbilidad psicológica, el retraso del vaciamiento gástrico y la sobreposición con síndrome de intestino irritable. La resistencia a los IBP, la infección por *Helicobacter pylori*, la esofagitis eosinofílica, la esofagitis inducida por medicamentos y el síndrome de Zollinger y Ellison son causas poco frecuentes de refractariedad a los IBP. La pirosis funcional definida por la presencia de pirosis en ausencia de reflujo ácido o no ácido anormales y falta de correlación sintomática con los episodios de reflujo, representa el 60% de los casos de falta de respuesta a doble dosis de IBP. [9]

Pruebas diagnósticas

La persistencia de síntomas después de un tratamiento adecuado con doble dosis de IBP obliga a una evaluación diagnóstica sistematizada. Los expertos sugieren realizar una endoscopia del tubo digestivo superior con el objeto de identificar causas como la esofagitis inducida por fármacos y la eosinofílica. La manometría esofágica se recomienda con 2 propósitos: a) Para descartar la presencia de acalasia, condición que puede confundirse con síntomas de ERGE y b) para la localización del esfínter esofágico inferior (EEI) y colocación apropiada de electrodos de pH esofágico.

La prueba diagnóstica más útil en casos de ERGE refractaria es la medición ambulatoria de la impedancia intraluminal y el pH esofágicos de 24 h (IIM-pH). Esta prueba permite la identificación de los tipos de reflujo (ácido, débilmente ácido y débilmente alcalino) y establecer la correlación de los síntomas con los episodios de reflujo.

La IIM-pH diagnostica los casos de pirosis funcional.[9]

Existe controversia respecto a si la IIM-pH debe realizarse con sin tratamiento con IBP. La mayoría de los investigadores sugieren que si la probabilidad pre-prueba es alta para tener ERGE, la IIM-pH debe realizarse bajo tratamiento con doble dosis de IBP. Sin embargo, si la probabilidad pre-prueba es baja, la IIM-pH debe efectuarse sin IBP.

La investigación de RDGE mediante el bilitec 2000 no se recomienda en la práctica clínica. Otras pruebas novedosas como la determinación de pepsina salival o la medición de la impedancia de la mucosa están aún en investigación.

Tratamiento

Optimización del tratamiento con IBP. La revisión del apego y el horario de administración de la dosis IBP debe realizarse en todos los pacientes con falla al tratamiento con IBP. Es bien conocido que hasta el 50% de los pacientes no toman adecuadamente la dosis de IBP. La mayoría ingieren el IBP antes de dormir.⁶ [10] Se ha demostrado que la administración del IBP, 30 minutos antes de una comida, es crítica para obtener la máxima eficacia del medicamento.

En pacientes con falla a una dosis estándar de IBP se puede optar por el cambio a otro IBP. Esta maniobra está sustentada en 2 ensayos clínicos que mostraron que el uso de un IBP diferente a aquel con el que no hubo respuesta inicial puede ser una maniobra efectiva.[11] También, se ha utilizado la administración de dosis dividida del IBP (p. ej 10 mg de rabeprazol 2 veces al día). Un estudio reciente mostró que esta estrategia terapéutica puede ser tan efectiva como la administración de doble dosis de IBP.[12] Sin lugar a dudas, la conducta más frecuentemente adoptada en los pacientes con ERGE con falla a dosis estándar de IBP es la administración de doble dosis de estos fármacos. Aunque no existen suficientes ensayos clínicos aleatorios que sustenten esta práctica clínica, se ha estimado que la ganancia terapéutica

de esta maniobra es de 20 a 30% con un NNT=25.[13]

Terapia adicional al IBP.

a) IBP + Antagonista receptores H2 (ARH2). Se ha demostrado que la administración de una dosis nocturna de un antagonista H2 de la histamina puede corregir el escape nocturno de ácido que ocurre en pacientes bajo terapia con doble dosis de IBP. Sin embargo no se ha comprobado su beneficio clínico y existe el inconveniente de la taquifilaxia al ARH2.[14]

b) IBP + Inhibidores de las relajaciones transitorias del EEI (IRTEEI). Los agonistas GABAB (baclofeno y lesogaberan) y antagonistas del receptor de glutamato mGluR5 han sido los fármacos IRTEEI más ensayados. A pesar de que producen una disminución del significativa de las RTEEI, de los episodios de reflujo ácido y no ácido e incrementan la presión del EEI, la baja potencia y los eventos adversos han limitado su uso. [15]

c) Moduladores del dolor visceral. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina han mostrado mejorar el dolor en los casos de dolor torácico no cardíaco.[16] Aunque existen pocos estudios en combinación con IBP, los neuromoduladores del dolor visceral pueden ser una opción en casos de ERGE refractaria con hipersensibilidad esofágica y en los casos de pirosis funcional.

d) Otros fármacos: los alginatos, los antagonistas de receptores vanilloides TRPV1 [17] y nuevos fármacos procinéticos (pumosetrag) [18] son otros fármacos que están en evaluación en casos de ERGE refractaria.

Cirugía

La funduplicatura laparoscópica en casos de ERGE refractaria ha sido poco evaluada, sin embargo en 2 estudios se ha demostrado que controla satisfactoriamente los síntomas en casos de reflujo no ácido con asociación sintomática positiva. [19, 20]

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dent, J., et al., Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 2005. 54(5): p. 710-7.
2. Kaltenbach, T., S. Crockett, and L.B. Gerson, Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*, 2006. 166(9): p. 965-71.
3. Hampson, F.C., et al., Alginate rafts and their characterisation. *Int J Pharm*, 2005. 294(1-2): p. 137-47.
4. Dean, B.B., et al., Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. 2(8): p. 656-64.
5. Chiba, N., et al., Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 1997. 112(6): p. 1798-810.
6. Fass, R., et al., Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next? *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. 22(2): p. 79-94.
7. Mainie, I., et al., Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*, 2006. 55(10): p. 1398-402.
8. Gasiorowska, A., et al., Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(8): p. 2005-13.
9. Pritchett, J.M., et al., Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. 7(7): p. 743-8.
10. Fass, R., Update on symptomatic GERD. *Rev Gastroenterol Mex*, 2004. 69 Suppl 3: p. 36-7.
11. Hatlebakk, J.G., et al., Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998. 12(12): p. 1235-40.
12. Kinoshita, Y., M. Hongo, and T.S.G. Japan, Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study. *Am J Gastroenterol*, 2012. 107(4): p. 522-30.
13. Khan, M., et al., Medical treatments in the short term management of reflux esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): p. CD003244.
14. Fackler, W.K., et al., Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*, 2002. 122(3): p. 625-32.
15. Boeckxstaens, G.E., et al., Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 2010. 139(2): p. 409-17.
16. Handa, M., et al., Antidepressant treatment of patients with diffuse esophageal spasm: a psychosomatic approach. *J Clin Gastroenterol*, 1999. 28(3): p. 228-32.
17. Krarup, A.L., et al., Randomised clinical trial: the efficacy of a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AZD1386 in human oesophageal pain. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. 33(10): p. 1113-22.
18. Choung, R.S., et al., Novel partial 5HT3 agonist pumosetrag reduces acid reflux events in uninvestigated GERD patients after a standard refluxogenic meal: a randomized, double-blind, placebo-controlled pharmacodynamic study. *Neurogastroenterol Motil*, 2014. 26(1): p. 13-20.
19. Antoniou, S.A., et al., Symptom-focused results after laparoscopic fundoplication for refractory gastroesophageal reflux disease--a prospective study. *Langenbecks Arch Surg*, 2008. 393(6): p. 979-84.
20. Mainie, I., et al., Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg*, 2006. 93(12): p. 1483-7.

Abordaje diagnóstico de la disfagia orofaríngea

Dra. Mónica Rocío Zavala Solares

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

El comer y beber son acciones que tienen implicaciones nutricionales, sociales y de calidad de vida para el ser humano.[1] La disfagia de acuerdo a Longemann se define como la “dificultad de transportar alimento de la boca al estómago”. [2, 3] La disfagia se divide en orofaríngea y esofágica.

En la disfagia orofaríngea (DO) pueden encontrarse afectadas la fase preparatoria/oral, faríngea o esofágica cervical, mejor conocidas como fases de la deglución. En la Tabla 1, se enuncian las funciones a realizar de cada fase.

Fase preparatoria/oral	Morder, masticar, cierre labial, mezcla del bolo con saliva, segmentación del bolo Contener y controlar bolo Lengua: forma, acomodación, propulsión
Fase faríngea	Transporte del bolo Eliminar residuo
Fase esofágica	Apertura y cierre del esfínter esofágico superior Transporte del bolo

PREVALENCIA Y ETIOLOGÍAS

Existen diversas patologías, de acuerdo al grupo etáreo, que pueden estar implicadas en la disfagia.

Es una patología con una prevalencia incrementada en los adultos mayores, tanto institucionalizados como los que viven en la comunidad; el envejecimiento por sí

mismo es una causa de DO.[4] Se ha estimado que adultos mayores de 65 años la presentan en un 40% y en ancianos en institución hasta en más del 60%. [5]

Diversos estudios han tratado de identificar la prevalencia de DO posterior a una enfermedad vascular cerebral. Aproximadamente se considera una prevalencia del 23 al 50%. [3, 5] Afecta del 52-82% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson, 84% de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer.[5]

En la tabla 2 se mencionan las etiologías más frecuentes de DO.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DO es un padecimiento infradiagnosticado. Los pacientes con factores de riesgo deben ser identificados para realizar escrutinio en caso de no haber buscado atención médica específicamente por ese motivo.

Una deglución debe ser segura y eficaz.
* Deglución Segura: ingesta de calorías y agua sin complicaciones respiratorias
* Deglución Eficaz: ingesta de calorías y agua, para mantenerse nutrido e hidratado.

Los principales síntomas que los pacientes refieren son “sensación de ahogo” (sobre todo al ingerir líquidos), dificultad para “pasar” los alimentos, sensación de alimento “atorado” en región del cuello.

Los signos principales durante o después de ingerir alimentos ó líquidos son tos al comer, carraspeo, voz húmeda.

Tabla 2 Causas de disfagia orofaríngea

Neurológicas	Enfermedad vascular cerebral, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Parkinson, demencias, parálisis pseudobulbar, tumores del tronco cerebral, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Huntington, poliomielitis, síndrome postpolio, discinesia tardía, encefalopatías metabólicas
Envejecimiento	
Metabólicas	Tirotoxicosis, amilodosis, síndrome de Cushing, enfermedad de Wilson
Iatrogénicas	Efectos secundarios de fármacos (quimioterapia, neurolépticos, antidepresivos), post-quirúrgicas, radioterapia, corrosivas, intubación prolongada
Musculares y reumatológicas	Enfermedad mixta del tejido conectivo (síndrome de superposición), dermatomiositis, miastenia gravis, distrofias musculares, distrofia oculofaríngea, poliomielitis, sarcoidosis
Estructurales	Barra cricofaríngea, divertículo de Zenker, membranas cervicales, tumores orofaríngeos, osteofitos y alteraciones esqueléticas, fisura palatina
Infecciosas	Difteria, botulismo, enfermedad de Lyme, sífilis, mucositis (herpes, citomegalovirus, candidiasis)

(Modificado de Cook & Kharilas. Gastroenterology 1999) [6]

En un paciente con historia de neumonías de repetición, debe descartarse la posibilidad de que se trate de neumonía por aspiración. Otras complicaciones de la DO son la desnutrición, deshidratación.[5]

ESCRUTINIO

Existen diversas pruebas para realizar el cribado de los pacientes con sospecha de DO. Una de ellas es el Test Volumen-vis-

cosidad. Esta prueba consiste en proporcionar diferentes texturas (viscosidades) y tamaño del bolo. Las texturas a valorar son néctar, líquido y puding. Se valora clínicamente la fase oral (descrito en Tabla 1), e indirectamente la fase faríngea para detectar signos de alteración en la seguridad y la eficacia.[7] Se realizará con el paciente sentado, cabeza y cuello alineados, con un oxímetro de pulso.

- Alteración de la deglución: el paciente tose, disminuye súbitamente su saturación 3% o más de la basal.
- Alteración de la eficacia: presencia de residuo manifestado por carraspeo, sensación de fragmento de bolo en “garganta”, voz húmeda (pedir al paciente que hable para detectarlo).[7]

DIAGNÓSTICO

El esfínter esofágico superior (EES) es la estructura más accesible del tubo digestivo superior y la menos estudiada. Cuando un paciente por clínica ó con una prueba de escrutinio positiva realizada por factores de riesgo, amerita mayor abordaje diagnóstico. Los principales estudios de gabinete que complementan el diagnóstico de DO son:

Videofluoroscopia

La videofluoroscopia (VFS) es un estudio dinámico, realizado en proyección lateral y anteroposterior, donde se obtiene una secuencia de registro que permite valorar una deglución en tiempo real.[8] Se conoce también como trago de bario modificado, por el contraste empleado.[9] Se considera el estándar de oro para valorar la deglución, ya que es posible valorar la fase preparatoria, oral, faríngea y esofágica cervical, con las funciones propias de cada fase. Permite visualizar la presencia de penetraciones y aspiraciones a vía aérea.[7]

La VFS permite valorar la deglución a una velocidad estándar o real, y posteriormente a una velocidad lenta, al reproducirla, para detectar las alteraciones de los mecanismos de las fases y su severidad. En este estudio al mismo tiempo se puede valorar la deglución al proporcionar diferentes consistencias del bolo, posturas y otras maniobras, por lo tanto, con fines terapéuticos.[7, 9]

En las figuras 1 y 2, se muestran proyecciones laterales obtenidas mediante VFS.



Fig. 1A VFS con fase faríngea y Esofágica cervical sin alteraciones



Fig. 1B VFS, fase faríngea y cervical, con imagen de barra en la región del músculo cricofaríngeo (flecha).

Manometría del esfínter esofágico superior

La manometría del EES es un estudio complementario más no diagnóstico. Las principales alteraciones que se pueden detectar con esta tecnología en el EES son: incremento/disminución de presión, alteración en la relajación, presión residual y presión intrabolo.[10] La relajación del EES es un término fisiológico. Es la desaparición del tono neuromuscular del EES, por lo tanto con una caída de presión hasta determinaciones subatmosféricas, en condiciones normales. En cambio la apertura del EES valorada por VFS es un término anatómico.[8]

El EES cuenta con los retos de ser una estructura asimétrica y su rápida contracción. Actualmente con la manometría de alta resolución se ha incrementado la fidelidad del registro por su registro circunferencial y su frecuencia de respuesta (en el caso de catéteres de estado sólido).[10]

Las desventajas de la manometría: puede presentarse movimiento durante la deglución de los sensores y observarse una “pseudorelajación”; como ocurre en la acalasia, con la manometría convencional.[10] En un estudio donde no se encuentre alteración en estos parámetros, no quiere decir que sus deglución sea adecuada. La fase oral y la faríngea no pueden evaluarse por esta técnica.

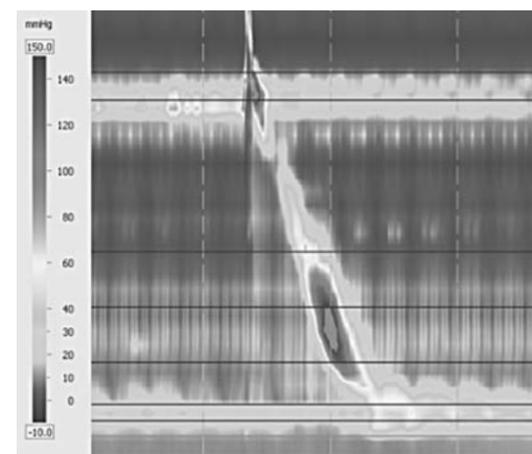


Fig. 2A Topografía de Manometría esofágica de alta resolución con un esfínter esofágico superior con una presión de reposo de 60 mmHg (normal)

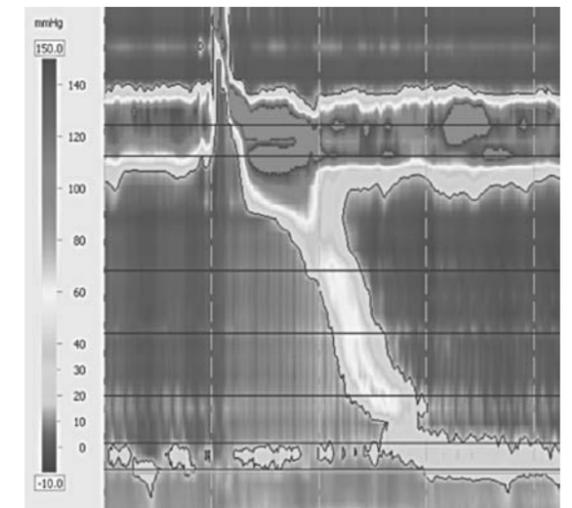


Fig. 2B Topografía de Manometría esofágica de alta resolución con un esfínter esofágico superior con una presión de reposo de 150 mmHg (hipertenso)

Evaluación endoscópica con fibraóptica de la deglución (FEES, del inglés fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing)

Por medio de este estudio se pueden detectar alteraciones en la mucosa, valorar la fase faríngea de la deglución, la presencia de residuo en vallécula y senos piriformes, el movimiento de las cuerdas vocales y el cierre de las mismas y provee de forma indirecta la evidencia de aspiración.[9] Puede realizarse en la cama del paciente y puede repetirse de acuerdo a su evolución. Su empleo para la evaluación de DO se ha extendido, sin embargo no se encuentra disponible en todos los centros y requiere equipo especializado y médicos entrenados.[3]

Existen otros estudios como el US del hioides, gammagrafía de la deglución, Endoflip®, imagen por resonancia magnética ultrarrápida, acelerometría de la deglución, que aún se consideran estudios de investigación y no forman hasta el momento parte de la práctica clínica habitual.

BARRA DEL CRICOFARÍNGEO O ACALASIA DEL CRICOFARÍNGEO

El esfínter esofágico superior es una compleja estructura que es formada por el músculo cricofaríngeo, el constrictor inferior de

la faringe y del esófago cervical proximal. La DO por disfunción del músculo cricofaríngeo se presenta de un 5-19% de las radiografías dinámicas de la faringe.[11] Se considera una causa primaria de DO en pacientes ancianos. Puede encontrarse en sujetos asintomáticos pero cuando está presente en individuos sintomáticos, se atribuye la DO a esta causa. Se observa en proyección lateral de la columna de bario como una indentación de la pared posterior del cartilago cricoides.[11]

Para el tratamiento de esta patología se recomienda miotomía de cricofaríngeo y dilataciones por endoscopia. En años recientes han incrementado los reportes de casos de pacientes con dilataciones con balón, generalmente utilizando 18 a 20 mmHg.[11, 12] La aplicación de toxina botulínica de 80-120 U/ml bajo anestesia local en el músculo cricofaríngeo, mejora la deglución de pacientes con disfunción de cricofaríngeo.[13, 14]

GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA

Este método de nutrición se encuentra indicado en enfermedades crónicas o progresivas que se acompañan con una disminución de la eficacia y seguridad de la deglución que se prolongará más de 8 semanas y con una esperanza de vida mayor de 3 meses.[8] Si se preserva seguridad de la deglución, puede permitirse alimentación oral complementaria.

Las complicaciones más frecuentes de la GEP son sangrado (éste suele ser auto-limitado) y la infección local del estoma. Ocasionalmente llegan a presentarse complicaciones graves en un 1-4% como perforaciones, hemorragias, infecciones abdominales. [8]

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cichero JA, Altman KW. Definition, prevalence and burden of oropharyngeal dysphagia: a serious problem among older adults worldwide and the impact on prognosis and hospital resources. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2012;72:1-11.
2. Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. 2nd ed. Austin, Tex.: PRO-ED; 1998.
3. Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. Postgrad Med J 2006;82:383-391.
4. Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C, Sar-Shalom D, Saiz A, Montoya JG, et al. Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: a population-based prospective study. Age Ageing 2012;41:376-381.
5. Rofes L, Arreola V, Almirall J, Cabre M, Campins L, Garcia-Peris P, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal Dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. Gastroenterol Res Pract 2011;2011.
6. Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. Gastroenterology 1999;116:455-478.
7. Clave P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. Clin Nutr 2008;27:806-815.
8. Clave P, Arreola V, Velasco M, Quer M, Castellvi JM, Almirall J, et al. [Diagnosis and treatment of functional oropharyngeal dysphagia. Features of interest to the digestive surgeon]. Cir Esp 2007;82:62-76.
9. Cook IJ. Oropharyngeal Dysphagia. Gastroenterology Clinics of North America 2009;38:411-+.
10. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Kahrilas PJ. Deglutitive upper esophageal sphincter relaxation: a study of 75 volunteer subjects using solid-state high-resolution manometry. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006;291:G525-531.
11. Wang AY, Kadhkade R, Kahrilas PJ, Hirano I. Effectiveness of esophageal dilation for symptomatic cricopharyngeal bar. Gastrointest Endosc 2005;61:148-152.
12. Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. Balloon dilation in sporadic inclusion body myositis patients with Dysphagia. Clin Med Insights Case Rep 2013;6:1-7.
13. Allen J, White CJ, Leonard R, Belafsky PC. Effect of cricopharyngeus muscle surgery on the pharynx. Laryngoscope 2010;120:1498-1503.
14. Masiero S, Briani C, Marchese-Ragona R, Giacometti P, Costantini M, Zaninotto G. Successful treatment of long-standing post-stroke dysphagia with botulinum toxin and rehabilitation. J Rehabil Med 2006;38:201-203.

Efectos adversos de los IBP ¿Mito o realidad?

Perspectiva del internista.

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad de la S. S. México, D. F.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen una clase de medicamentos ampliamente utilizado para el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica. Su mecanismo de acción implica la inhibición de la enzima H – KATPase que está presente en las células parietales de la mucosa gástrica.

Esta enzima es responsable de la secreción de iones de hidrógeno a cambio de potasio en la luz gástrica y su inhibición disminuye la acidez gástrica. Introducidos en la década de 1980, los IBPs son los más potentes inhibidores de la secreción ácida gástrica disponible, con eficacia superior a los antagonistas del receptor de histamina-2. Porque ellos efectivamente alivian los síntomas de la enfermedad ácido-péptica y facilitan la curación de la mucosa inflamada o ulcerada, actualmente las guías recomiendan su uso para el tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), úlcera péptica, profilaxis en usuarios de AINE, y para la erradicación del *Helicobacter pylori* (H. pylori). Los IBPs son también bien tolerados, con efectos secundarios que ocurren en la tasa de 1-3% y no hay diferencias significativas entre los IBP. La mayoría de los efectos secundarios comúnmente incluyen cefalea, náuseas, dolor abdominal, constipación, flatulencia, diarrea, erupción cutánea y mareos.

Porque los IBPs son generalmente bien tolerados y efectivos, se han convertido en una de las clases más comúnmente prescritas de fármacos en atención primaria y de especialidad. Más de 119 millones de recetas de

IBP fueron prescritas en los Estados Unidos en 2009, con gastos anuales estimados en \$13,5 billones de dólares por año (tercera mayor venta) en Estados Unidos y \$24 billones de dólares a nivel mundial.

Los médicos internistas cada vez más están recetando los IBP por tiempos prolongados, a veces toda la vida, y frecuentemente en ausencia de una indicación apropiada, por lo que hay una creciente preocupación por los posibles efectos adversos de esta terapia a largo plazo.

Además, puesto que la mayoría de los IBP están disponibles a la venta sin receta médica, muchos pacientes utilizan libremente y por largos períodos de tiempo sin buscar atención médica.

DEFICIENCIAS NUTRICIONALES:

El uso de los IBP, en teoría, puede llevar a deficiencias de nutrientes que dependen de un pH bajo para la absorción; como vitamina B12, hierro, y deficiencia de magnesio secundaria al uso de IBP a largo plazo han generado la mayor preocupación.

DEFICIENCIA DE B12

Hay algunos datos que sugieren una asociación entre usar los IBP a largo plazo, reduciendo los niveles de Vitamina B12 y aumentando la frecuencia de deficiencia de Vitamina B12, particularmente en pacientes ancianos.

La mayor evidencia hasta la fecha ha sido pobre, de estudios retrospectivos no aleatorizados o reporte de casos con distintos

métodos de medición de los niveles de Vitamina B12 y su deficiencia, que probablemente representa la amplia gama de resultados. Los estudios prospectivos más grandes serían de ayuda para dilucidar la potencial asociación entre deficiencia de vitamina B12 y el uso de los IBP. Los casos presentados hasta la fecha no han mostrado ser clínicamente significativos.

La mayoría de los pacientes en estudios prospectivos que demostró la disminución de los niveles de Vitamina B12, de hecho, tenían niveles que permanecían dentro del rango normal por los laboratorios de referencia.

No han sido reportados cambios neuropáticos resultantes de la disminución de los niveles de la vitamina B12 relacionados con la terapia de los IBP y sólo hubo un reporte de caso de un paciente que desarrolló anemia megalobástica. De hecho, aunque a largo plazo el uso de IBP puede reducir la absorción de la proteína-límite B12, no inhibe completamente este proceso. Además, los pacientes con terapia a largo plazo de IBP todavía secretan el factor intrínseco normalmente y por lo tanto no tienen ningún problema de reabsorción reciclada enterohepática de cobalamina y siguen siendo capaces de absorber cobalamina en forma independiente.

Basado en estas consideraciones, la mayoría de los individuos en la población que consumen una dieta normal probablemente no tendría la experiencia de una deficiencia significativa de Vitamina B12 por el uso IBP.

Hay una gran reserva funcional en el grado de absorción de vitamina B12 y la dieta humana normal contiene mucho más de vitamina B12 de la requerida. Por lo tanto, las pruebas disponibles de rutina de niveles de vitamina B12 no se justifican por el uso a largo plazo de IBP. Puesto que los adultos mayores tienen una mayor prevalencia conocida de deficiencia de vitamina B12 y las bajas reservas corporales, el estudio puede ser razonable para los pacientes ancianos o desnutridos que reciben terapia a largo plazo de IBP. Desde que la se-

creción del factor intrínseco sigue intacta, los pacientes encontrados por tener bajo los niveles de vitamina B12 durante el tratamiento de IBP no requieren reemplazo parenteral y los suplementos de vitamina B12 pueden administrarse por vía oral.

DEFICIENCIA DE HIERRO

A pesar de algunos resultados son notables en los pacientes con hemocromatosis, hay pocos datos que muestren que el uso a largo plazo de IBP dé como resultado una deficiencia de hierro clínicamente significativa y no haya reportes de que esto ocurra en circunstancias clínicas normales.

Aunque la deficiencia de hierro secundaria al uso de IBP es teóricamente posible, esto puede sólo ser clínicamente significativo en condiciones de absorción excesiva del hierro como en la hemocromatosis.

En estas condiciones, la reducción de la absorción del hierro en realidad puede ser deseable. No ha habido estudios prospectivos sobre la asociación entre la anemia por deficiencia de hierro y tratamiento a largo plazo de IBP. El efecto de la terapia con IBP a largo plazo en pacientes con anemia por deficiencia de hierro y otros estados de desnutrición no han sido rigurosamente estudiados y la falla en la respuesta al reemplazo del hierro en estas circunstancias todavía no se puede descartar. Estudios prospectivos serían valiosos para estos casos. En este momento, no hay datos suficientes para recomendar exámenes de rutina para la deficiencia de hierro en pacientes sanos que estén recibiendo terapia con IBP.

HIPOMAGNESEMIA

Hipomagnesemia es una complicación muy rara, pero potencialmente mortal como reacción adversa a la terapia con IBP y es necesaria más investigación para comprender su mecanismo y factores de riesgo. Los médicos deben mantener un alto índice de sospecha para de hipokalemia, hipomagnesemia o hipocalcemia inexplicables en usuarios de IBP. Un número de pacientes en casos reportados con hipomagnesemia

persistentemente y significativa que inicialmente fueron tratados solamente con suplementos de magnesio en lugar de considerar la suspensión de los IBP.

RIESGO DE FRACTURAS

Resultados de los estudios que examinan la relación entre absorción de calcio y uso IBP, Densidad Mineral Ósea y el riesgo de fractura han sido inconsistentes. Hay mecanismos biológicos razonables y una serie de estudios que sugieren un aumento del riesgo de fracturas con el uso a largo plazo de los IBP.

Aunque existe una significativa confusión en muchos de estos estudios, es probable que IBP a largo plazo utilizar en algunos pacientes con osteoporosis u otros factores de riesgo para fractura, tales como el uso de esteroides, puede aumentar el riesgo de algunas fracturas. La FDA reconoce "incertidumbre" sobre estos temas, pero la evidencia existente es suficiente para solicitar revisión de los IBP para incluir en el etiquetado nueva información de seguridad sobre el "posible aumento del riesgo de fracturas de la cadera, muñeca y columna vertebral".

Claramente hay una necesidad de una comprensión más profunda de los efectos de los IBP en el metabolismo del calcio. Es poco probable que un ensayo clínico aleatorizado a gran escala se llevará a cabo pueda responder a estas preguntas, pero estudios prospectivos con largo plazo con seguimiento de los pacientes sería valioso. En este momento, hay pruebas insuficientes para recomendar la profilaxis farmacológica de osteoporosis o un "screening" de Densidad Mineral Ósea en pacientes que reciben terapia a largo plazo con IBP. Sin embargo, dado la morbilidad y mortalidad significativas por las fracturas de cadera y de otros sitios, los médicos deben sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento con IBP en pacientes vulnerables y razones convincentes para el uso de altas dosis o a largo plazo de los IBP. Si los suplementos de calcio se prescriben para los usuarios IBP, deberán estar en una forma soluble como citrato en lugar de carbonato.

NEUMONÍA ADQUIRIDA COMUNIDAD

La neumonía adquirida comunidad (NAC) es una enfermedad seria con considerable morbi-mortalidad. Tasas de NAC oscilan entre 8 y 15 por cada 1.000 personas al año. Ha sido considerado que utilizar IBP podría aumentar el riesgo de NAC porque aumenta la supresión ácida del tubo digestivo que, en una gran proporción de los pacientes, conduce a sobre crecimiento de bacterias non-H. pylori en el jugo gástrico, la mucosa gástrica y el duodeno.

Estos cambios podrían estar asociados a micro-aspiración pulmonar y colonización del pulmón. El tratamiento supresivo de ácido también altera los mecanismos de defensa inmunológica.

En conjunto, la evidencia no apoya un aumento substancial de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad asociada con el uso de IBP después de controlar factores de confusión potenciales. No es posible descartar completamente un pequeño aumento del riesgo de neumonía asociada con el uso de IBP y tal relación es biológicamente plausible. Sin embargo, basado en los datos existentes no aparece que esto sería clínicamente significativos. Estudios prospectivos a largo plazo son necesarios para dilucidar mejor esta relación. En este momento, la terapia con IBP no debe ser suspendida a pacientes con enfermedad pulmonar si tienen indicaciones para el tratamiento. Los pacientes inmuno-comprometidos, ancianos, los fumadores, y aquellos con EPOC u otros factores de riesgo para NAC deben recibir vacunas de influenza en forma anual.

INFECCIONES ENTÉRICAS

Inactivación ácida gástrica de microorganismos ingeridos es uno de los mecanismos de defensa principales inespecífica del cuerpo y una importante barrera a los patógenos que coloniza el estómago y el intestino. Hipoclorhidria y aclorhidria (ya sea secundarias a la atrofia de la glándula gástrica o inducido por medicamentos) están asociados con un mayor riesgo de infecciones entéricas.

Los primeros estudios de Gray et al. y Howden y colaboradores han sugerido que se determina el grado de colonización bacteriana por el grado de reducción de ácido gástrico.

Las alteraciones tanto cualitativas como cuantitativas de la microflora gastrointestinal son inducidas por el tratamiento de supresión ácida. El efecto inhibitorio directo de los inhibidores de ácido gástricos también afecta a varias funciones del leucocito. Estudios han reportado aumento de las concentraciones bacterianas gástricas en sujetos sanos al tomar omeprazol diariamente por dos semanas. Después de que el omeprazol fue discontinuado en un estudio, este aumento de la concentración bacteriana fue invertido. En un ensayo controlado con placebo en el cual los pacientes recibieron omeprazol o placebo por 4 ± 8 semanas, el 56% de los pacientes experimentaron un aumento en crecimiento de bacterias duodenal.

DIARREA

La diarrea es el efecto adverso más comúnmente presentado con el uso a largo plazo de los IBP y la indicación más frecuente para la interrupción de la terapia de IBP. La incidencia fluctúa entre 3.7 a 4.1%. La mayoría de los estudios que documentaron diarrea asociada con el uso de IBP no han determinado la causa específica de la diarrea, pero teniendo en cuenta que la etiología de la diarrea aguda es más a menudo posiblemente infecciosa, la causa más probable es que estos casos se incluyen Salmonella, Campylobacter, y Clostridium difficile, entre otros.

INFECCIONES PARASITARIAS

Las pruebas más sólidas para infecciones parasitarias asociadas con hipoclorhidria son para Giardiasis y strongiloidiasis. Aunque la Giardiasis es la más común por infección protozoos de intestino delgado, la infección gástrica es muy rara, con menos de 100 casos reportados en la literatura.

HIPERGASTRINEMIA

Supresión ácida gástrica conduce a un incremento de la concentración de gastrina del plasma en la mayoría de los pacientes; cuanto mayor sea la dosis farmacológica de supresión ácida, mayor será el aumento de los niveles de gastrina circulantes.

Debido a los efectos tróficos de la gastrina, ha habido preocupaciones teóricas que al utilizar los IBP se puede aumentar el riesgo de pólipos gástricos, cáncer gástrico, carcinoides gástricos, y cáncer colorrectal. En su mayor parte, esta relación ha sido en gran parte teórica y observada in vitro y hasta la fecha no se ha comprobado en seres humanos.

INTERACCIONES CON EL CITOCROMO P450

La supresión ácida gástrica conduce a una subóptima absorción de una variedad de drogas incluyendo indinavir, didanosina, ketoconazol, midazolam y metadona.

Un estudio retrospectivo de los veteranos de Estados Unidos informó que la coprescripción de los IBP con warfarina, claritromicina o diclofenac se asoció con una mayor tasa de eventos adversos, incrementado los costos totales de la atención. Sin embargo, un análisis de la base de datos de la FDA para efectos adversos e interacciones de la droga que se produce durante la terapia con omeprazol, lansoprazol y Pantoprazol (divulgados desde el lanzamiento en Estados Unidos de los IBP) reveló una muy baja frecuencia de interacciones. Las interacciones más comúnmente divulgadas con antagonistas de la vitamina K (eventos de sangrado o actividad anormal de la coagulación).

INTERACCIONES CON CLOPIDOGREL

La actividad antiagregante de clopidogrel requiere activación por CYP 2C19. Porque algunos IBP también son metabolizados por esta vía, hay una potencial resistencia al clopidogrel. De esta manera, se aumenta el riesgo de infarto al miocardio, eventos trombóticos o muerte es actualmente el tema de debate.

CONCLUSIÓN

Por todo lo referido anteriormente, es importante saber que los IBP, a pesar de ser medicamentos bien tolerados y con pocos efectos secundarios graves, debemos de utilizarlos con precaución y sobretodo con las indicaciones precisas y siempre teniendo en cuenta estos efectos adversos, más aún en los paciente que manejamos los internistas que tienen co morbilidades y padecimientos crónico degenerativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a metaanalysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:917–926.
2. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares JM. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H2-receptor antagonists—their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:757–766.
3. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:190–200.
4. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:728–738.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut.* 2007;56:772–781.
6. Metz D. Proton pump inhibitor therapy: safety issues. In: Howden CW, ed. *Advances in digestive disease.* Bethesda, MD: AGA Institute Press; 2007:3–14.
7. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:162–167.
8. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30: 29–33.
9. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:S5–S9.
10. Doornebal J, Bijlsma R, Brouwer RM. An unknown but potentially serious side effect of proton pump inhibitors: hypomagnesaemia. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:A711.
11. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors—a review. *Neth J Med.* 2009;67:169–172.
12. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM.* 2010;103: 387–395.
13. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology.* 2010;138:896–904.
14. O’Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118:778–781.
15. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006; 296:2947–2953.
16. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010;139:93–101.
17. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004;292:1955–1960.
18. Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrugger RW. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15: 379–388.
19. Theisen J, Nehra D, Citron D, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:50–54.
20. Gau J. Does Gastric Acid-Suppressive Therapy Increase the Risk of Pneumonia in Older Adults? Presented at AGS Meeting; 2007.
21. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2008;149:391–398.
22. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Jackson LA. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:792–802.
23. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut.* 1987;28:96–107.
24. Gray JD, Shiner M. Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. *Gut.* 1967;8:574–581.
25. Wilton LV, Key C, Shakir SA. The pharmacovigilance of pantoprazole: the results of post-marketing surveillance on 11 541 patients in England. *Drug Saf.* 2003;26:121–132.
26. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:366–372.
27. Claessens AA, Heerdink ER, van Eijk JT, Lamers CB, Leufkens HG. Characteristics of diarrhoea in 10, 008 users of lansoprazole in daily practice: which co-factors contribute? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:703–708.
28. Pounder R, Smith J. Drug-induced changes of plasma gastrin concentration. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990;19:141–153.
29. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut.* 2006;55:1217–1221.
30. McCarthy DM, McLaughlin T, Yazdani C, El Serag HB, Griffis DL. Effects of co-therapy with early proton pump inhibitors (PPIs) on the occurrence of side effects of other drugs with potential for interaction with PPIs: a cohort study. *Gastroenterology.* 2002;122(4)(Suppl. 1):A210 (abstract S1345).
31. Labenz J, Petersen KU, Rosch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1015–1019.
32. Alkhatib AA, Elkhatib FA, Khatib OF. Gastric acid-reducing medications and clopidogrel: what are the latest FDA recommendations? *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1211.
33. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009;301: 937–944.
34. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med.* 2010;170:704–710.
35. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360:354–362.

Los olvidados: eructos excesivos, rumiación y síndrome vómito cíclico

Dr. Julio C. Soto Pérez

Hospital Central Sur de Alta Especialidad "Petróleos Mexicanos", México, D. F.

ERUCTOS

El eructo es una función fisiológica normal, que se define como la expulsión oral de un bolo de gas desde el tracto gastrointestinal superior, que puede ser audible o en algunos casos se produce en silencio.

Aunque las quejas de eructos excesivos en la población general aún no se han evaluado de forma sistemática, se reportan en un 50% de la población general con síntomas dispépticos, en este grupo específico, más del 20% de estos pacientes experimentan interferencia de moderada a grave en sus actividades diarias. Durante cada deglución, un volumen variable de aire se ingiere y entra al esófago, siendo transportado hacia el estómago, el aire acumulado intra-gástrico se desplaza nuevamente dentro del esófago para ser expulsado por vía oral. Siendo el eructo un mecanismo fisiológico que impide la acumulación de exceso de gas en el estómago o duodeno.

Existen dos tipos de eructos y cada uno cuenta con diferente mecanismo:

Eructo gástrico (EG).- El aire ingerido que se acumula en el estómago por el gas que se genera a partir de los alimentos o bien del tracto gastrointestinal, es expulsado durante la relajación del esfínter esofágico inferior.

Eructo Supragástrico (ESG).- El aire aspirado no entra en el estómago, el aire en el esófago distiende rápidamente al esófago proximal y desencadena un segundo reflejo que provoca la relajación del esfínter esofágico superior y el aire es expulsado

inmediatamente por vía oral siendo percibido como un eructo.

El eructo es muy común, pero poco estudiado. El eructo excesivo y problemático, puede tener efectos significativos sobre el bienestar de un paciente a pesar de su naturaleza benigna. Bredenoord mostró que los pacientes con eructos repetitivos tienen un deterioro en la salud con un impacto negativo en su calidad de vida.

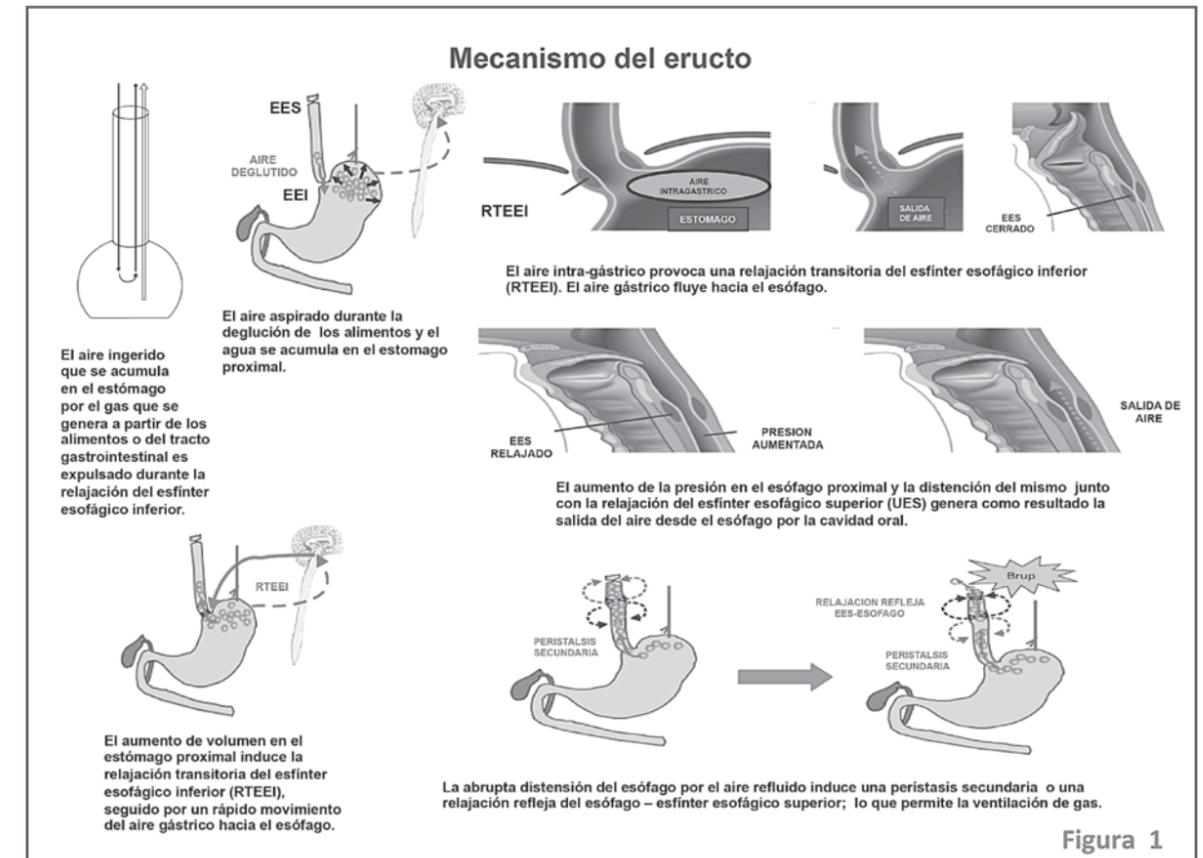
El EG se produce en casi todos los individuos, en promedio de 30 veces al día; se producen principalmente de manera espontánea (no inducida por deglución) durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI).

Las RTEEI se activan por la distensión del estómago, situación que se genera por el aire intra-gástrico acumulado, permitiendo que este aire sea desplazado desde el estómago hacia el esófago. (Figura 1)

Dos mecanismos han sido propuestos en la mayoría de los pacientes con eructos excesivos:

1.- El aire se encuentra en el esófago por el movimiento del diafragma en dirección aboral, creando así una presión esofágica negativa y mayor a la relajación del esfínter esofágico superior.

2.- La afluencia de aire hacia el esófago no es precedida por una disminución en la presión esofágica, sino por un aumento en la presión faríngea.



Desde principios de la década de 1990's, la presencia de aire en el esófago puede ser detectada mediante monitorización con la impedancia eléctrica del esófago. La colocación de una serie de electrodos a lo largo del catéter permite evaluar la dirección del flujo de aire a través del esófago. La conductividad del aire es casi infinitamente baja y la presencia de aire entre los electrodos, resulta en un nivel de alta impedancia. Por lo tanto, los EG pueden ser reconocidos como un aumento en nivel de impedancia de partida en el canal distal y progresando al canal más proximal. (Figura. 2)

Con el uso de esta tecnología, también se ha identificado un diferente tipo de eructo, en los pacientes con eructos excesivos aislados. Durante este segundo tipo de eructo, el aire se coloca rápidamente en el esófago e inmediatamente es seguido por una expulsión rápida, como en este tipo de eructo, el aire no se origina desde el estómago ni llega al estómago, se ha

denominado como ESG. (Figura 3) En un estudio reciente que incorporó el uso de alta resolución combinada manometría y monitorización de la impedancia ha aclarado además dos mecanismos por los que un ESG puede ser inducido.

El primero y el mecanismo más común que resulta en ESG es el llamado método de succión de aire, que se caracteriza por un movimiento del diafragma en la dirección aboral, con una presión intratorácica negativa como ocurriría durante la inspiración profunda, produciéndose la relajación del EES durante la cual la glotis se cierra y por lo tanto el aire fluye desde la presión atmosférica en la faringe a la presión sub-atmosférica, a partir de entonces, el aire es expulsado del esófago inmediatamente por vía oral como resultado del esfuerzo, siendo percibido por el paciente como un eructo.

En particular, la relajación del esfínter esofágico superior, durante los ESG se produ-

Mediante el estudio de Impedancia eléctrica intraluminal esofágica, se identifican los dos tipos de eructos:

Eructo gástrico

Se caracteriza por un rápido aumento en la impedancia que se desplaza desde el canal distal al proximal

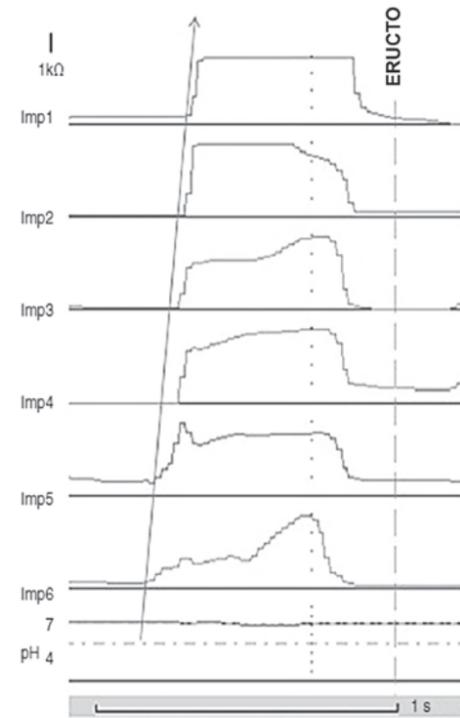
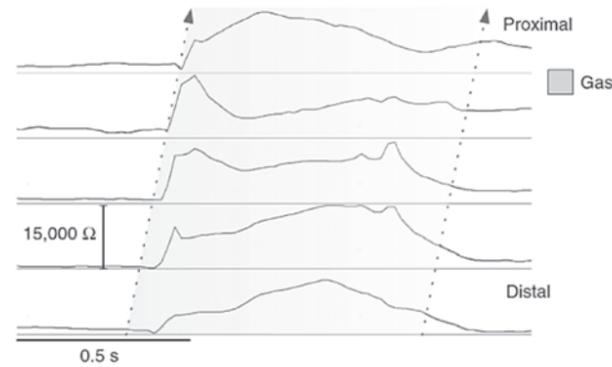
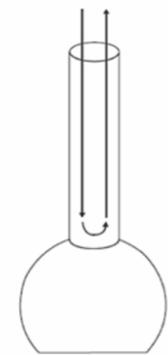
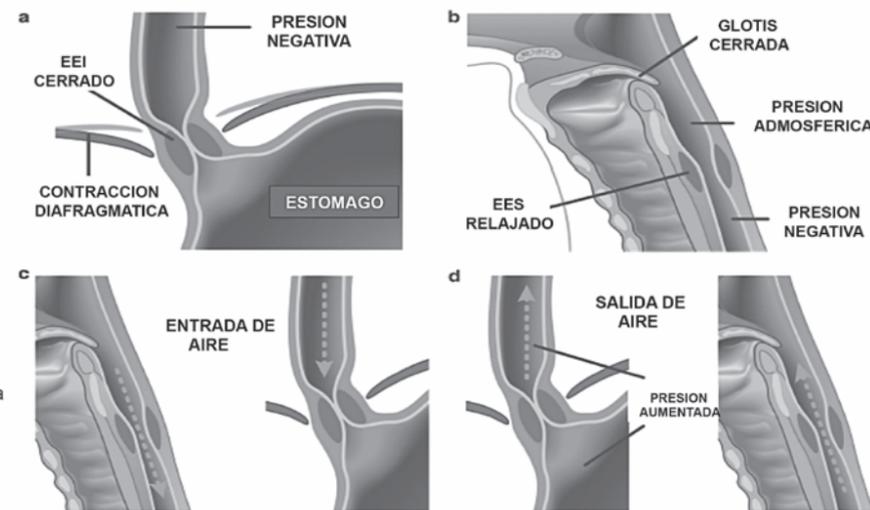


Figura 2



Eructo Supra-gástrico. El aire aspirado no entra en el estómago, pero es expulsado inmediatamente.



Mecanismo de eructos supra-gástricos.

- La contracción del diafragma resulta en una presión negativa en el esófago.
- Durante la relajación del esfínter esofágico superior (EES) el aire fluye desde la presión atmosférica en la faringe a la presión negativa en el esófago.
- El esófago es cargado con el aire, pero el aire no entra en el estómago.
- La presión en el esófago y el abdomen aumenta y el aire es forzado a salir del esófago por la cavidad oral.

Figura 3

Mediante el estudio de Impedancia eléctrica intraluminal esofágica, se identifican los dos tipos de eructos:

Eructo Supra-gástrico

Se caracteriza por un aumento muy rápido en la impedancia, movimiento de proximal a distal, seguido por una disminución retrógrada en la impedancia de la línea de base.

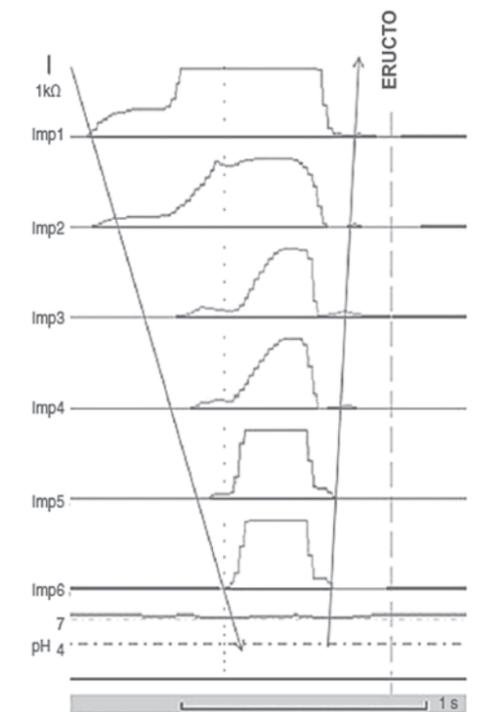
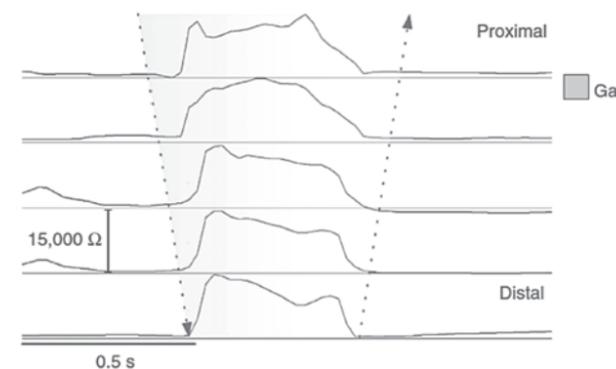


Figura 4

ce antes de la afluencia de aire en el esófago, en contraste con los EG, durante los cuales la relajación del esfínter esofágico superior es un evento tardío en respuesta a la entrada de aire.

Por otra parte, como la fuerza impulsora detrás de la entrada de aire durante los ESG es un gradiente de presión; el aire fluye hacia el esófago mucho más rápido de lo que ocurriría durante la deglución de aire, en el que la fuerza impulsora es la peristalsis esofágica.

Algunos individuos con ESG no emplean el método de succión de aire para llevar aire al esófago, si no que utilizan el que se ha denominado, método de inyección de aire, que se caracteriza por un aumento de presión simultánea en la faringe, al iniciar la entrada de aire hacia el esófago.

En este mecanismo, la fuerza impulsora detrás de la entrada de aire es el gradiente de presión entre la presión faríngea elevada y sin cambios de la presión intraesofágica.

Como el aumento de la presión faríngea se produce simultáneamente a todos los niveles de la faringe, lo más probable es que sea generado por una contracción de la base de la lengua y no una contracción peristáltica de la faringe. Además, esta contracción no es seguida por una onda peristáltica en el cuerpo esofágico, en contraste con las contracciones peristálticas de la faringe que por lo general son seguidos por peristalsis esofágica. (Figura 4)

Los ESG no ocurren durante el sueño, lo que corrobora la idea de que este tipo de eructos son por un comportamiento voluntario.

La frecuencia de ESG disminuye, mientras que un paciente se distrae, lo que sugiere que los factores psicológicos como el estrés podrían tener un papel en la fisiopatología de los eructos excesivos.

Además, un eructo deliberado se observa a menudo en individuos sanos, lo que sugiere que los eructos pueden ser un comportamiento aprendido.

En los pacientes con ERGE, los eructos son comunes con el síntoma de pirosis y se presentan en el 40 - 49% de estos pacientes.

La mayoría de los eructos que se producen en pacientes con ERGE son ESG así como la mayoría de las quejas por eructos repetitivos. Muchos de los estudios que evaluaron el efecto del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en el eructo en pacientes con ERGE, han demostrado una disminución de la presentación de los eructos.

Un tipo de mecanismo generador de reflujo, se caracteriza por la presencia de un ESG precediendo inmediatamente a un episodio de reflujo. Lo que sugiere que en un subgrupo de pacientes con ERGE, los ESG pueden inducir episodios de reflujo.

Conchillo y cols. Utilizando monitorización con impedancia, observaron que los episodios de reflujo de gas son más frecuentes en los pacientes con dispepsia funcional.

La aerofagia es un trastorno que se caracteriza por el aumento en la deglución de aire que resulta en mayores volúmenes de gas intragástrico e intrainestinal, que se pueden observar de manera objetiva mediante una radiografía abdominal. Los pacientes con aerofagia rara vez se quejan de exceso de eructos, su queja principal es el malestar abdominal y la distensión abdominal objetiva.

Los ESG a menudo se pueden diagnosticar sin estudios invasivos, si un paciente presenta excesivos eructos repetitivos durante la consulta o bien la ausencia de eructos mientras se encuentra el paciente hablando y la última característica típica es que la frecuencia de los eructos disminuye cuando un paciente se distrae activamente.

El estándar de oro para el diagnóstico de los pacientes con eructos repetitivos, es la monitorización con impedancia eléctrica intraluminal esofágica. Esta técnica permite una diferenciación entre EG y ESG. Esta tecnología permite detectar hasta 36 episodios de ESG durante un período de 90 min. En la mayoría de los

pacientes con eructos excesivos, sin embargo, no se puede sugerir que la monitorización de la impedancia durante un corto período de tiempo pueda identificar también la causa de los mismos. Por lo que la monitorización de la impedancia esofágica más la medición del pH de 24 horas de manera ambulatoria, sigue siendo la modalidad diagnóstica de elección porque permite la diferenciación con la ERGE. El empleo de la impedancia también se ha utilizado en pacientes con aerofagia y ha documentado un aumento de la frecuencia de ingestión de aire en estos pacientes, pero no ESG.

Como los ESG son un trastorno del comportamiento, la terapia conductual es el tratamiento de elección. La terapia de comportamiento en forma de terapia de lenguaje reduce los síntomas en pacientes con eructos excesivos.

El primer paso del tratamiento consiste en una descripción del comportamiento, que es la verdadera razón de la succión o la inyección de aire en el esófago. A partir de entonces, el paciente está capacitado para abstenerse de este comportamiento y para adquirir un patrón de respiración con fluidez. Este último es practicado por la respiración convencional y ejercicios vocales que pueden variar entre diferentes terapeutas de lenguaje, pero como el diafragma es la causa del ESG en la mayoría de los pacientes, la terapia conductual aplicada debe depender en gran medida de los ejercicios de respiración abdominal.

Se pueden aprender ejercicios de respiración abdominal para el paciente, colocando una mano sobre el abdomen durante la respiración y explicarle que la mano sobre el abdomen debe moverse con la respiración. Durante la terapia conductual, se desplaza la atención del eructo a la atención del comportamiento subyacente de su eructo y este proceso cognitivo se considera como un aspecto importante de la terapia. En promedio 10 sesiones de terapia de comportamiento son a menudo suficientes para proporcionar una mejoría significativa en los eructos, aunque en algunos pacientes se necesitan 20 sesiones

para proporcionar una disminución óptima de las molestias.

El efecto del baclofeno en la frecuencia de los ESG, genera una disminución significativa en el número de los llamados eventos de flujo, definida como el total de todos los eventos rumiación, eventos de reflujo, tragos de aire, y eructos supragástricos. Sin embargo, se necesita más investigación extensa sobre el efecto de baclofeno en pacientes con ESG así como los efectos a largo plazo de la administración en pacientes con síntomas de eructos.

RUMIACIÓN

El síndrome de Rumiación es un trastorno funcional gastroduodenal que se caracteriza por la regurgitación persistente o recurrente de los alimentos ingeridos recientemente a la boca, no precedido por náusea o arqueo, para volverlos a masticar, tragar o escupir.

Los episodios de Rumiación son inducidas por un aumento de la presión intra-gástrica generada voluntariamente, pero a menudo no intencional, por la contracción de la musculatura de la pared abdominal, además de que se ha sugerido que una extensión hacia delante de la cabeza, favorece la apertura del esfínter esofágico superior en el mismo momento.

El síndrome de Rumiación se ha identificado como un comportamiento típico, que se caracteriza por un eructo supragástrico y que es seguido inmediatamente por un aumento rápido de la presión intragástrica. Estas últimas fuerzas del contenido gástrico dentro del esófago pueden causar síntomas de regurgitación.

La regurgitación en la Rumiación no está precedida de náuseas o arcadas. El síndrome de Rumiación fue originalmente descrito en niños y en población con una discapacidad del desarrollo, pero en la actualidad se reconoce ampliamente que se produce en pacientes de todas las edades y habilidades cognitivas, siendo la mayoría de ellos mujeres.

Los elementos clínicos típicos son el comienzo de la regurgitación durante o inmediatamente después de la comida, la presentación sin esfuerzo, la ausencia de náuseas prodrómica y sobre todo la capacidad de tragar el material regurgitado.

En los casos típicos, la regurgitación del contenido gástrico repetitivo inicia dentro de minutos (a menudo ya durante la comida) y por lo general persiste por 1 a 2 horas. Para estos pacientes, el material regurgitado es reconocido como alimento y con frecuencia tiene un sabor agradable.

Mientras que el vómito puede ser intermitente o dependiente de la ingesta de ciertos alimentos, la Rumiación parece ocurrir siempre con cada comida y con frecuencia también se produce después de la ingestión de sólo líquidos.

Clínicamente, el síndrome de Rumiación es sub-diagnosticado y en adultos puede ser considerado de manera equivocada como vómito (refractario) secundario a una Gastroparesia o bien a una regurgitación secundaria a la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La sospecha diagnóstica se debe considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes que se presentan con "regurgitación" y "vómitos", especialmente cuando estos se producen después de la ingestión del alimento y se asocian con pérdida de peso.

El diagnóstico de Rumiación puede ser realizado mediante la historia clínica aplicando los criterios de Roma III (tabla 1)

La Rumiación y muchos casos de eructos repetitivos no son condiciones distintas, pero son causados por una respuesta del comportamiento común al dolor abdominal y a otros síntomas digestivos desagradables.

Tanto la Rumiación como los eructos repetitivos se han asociado con dolor abdominal crónico y a la presencia de trastornos psiquiátricos.

Definiciones Roma III del síndrome de rumiación en adultos, adolescentes y niños.
Síndrome de Rumiación en adultos
Debe incluir las dos siguientes condiciones: 1) Regurgitación persistente o recurrente de alimentos recientemente ingerido hacia la boca, con la consiguiente re-masticación, deglución o expulsión (escupir). 2) La regurgitación no está precedido por arcadas.
Los criterios de apoyo: 1) Los eventos de Regurgitaciones generalmente no son precedidos de náuseas. 2) La cesación del proceso es cuando el material regurgitado se vuelve ácido. 3) El material regurgitado contiene alimentos reconocibles con un sabor agradable.
Síndrome de rumiación en adolescentes
Debe incluir todos los siguientes: 1) Regurgitación repetida sin dolor y re-mascar o expulsión de alimentos que: a. Comenzará poco después de la ingestión de una comida b. No se producen durante el sueño c. No responden al tratamiento estándar para el reflujo gastroesofágico 2) No arcadas. 3) No hay evidencia de un proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique los síntomas del sujeto.
Síndrome de rumiación en niños
Debe incluir todos los siguientes durante por lo menos 3 meses: 1) Contracciones repetitivas de los músculos abdominales, el diafragma y la lengua. 2) La regurgitación del contenido gástrico en la boca, que se expectora o se re-mastica y es re-tragada. 3) Tres o más de los siguientes: a. El inicio es entre los 3 y 8 meses de edad b. No responde a la gestión de la enfermedad por reflujo gastroesofágico o fármacos anticolinérgicos, cambios de fórmula y requiere alimentación por sonda o gastrostomía. c. No se acompaña por náuseas o malestar d. No ocurre durante el sueño ni cuando el niño está interactuando con las personas en el medio ambiente

Tabla 1

Esta hipótesis puede ser probada. Si una respuesta de comportamiento común es la causa de ambas condiciones, entonces:

1) El motivo de consulta (es decir, el retorno de la comida a la boca o eructos) se debe producir por las respuestas de comportamiento similar a una variedad de síntomas digestivos (dolor epigástrico, distensión abdominal, reflujo).

2) Una intervención conductual general, ofrecerá un manejo eficaz, si el motivo de consulta es “vómitos / regurgitación” o “eructos”.

3) Un tratamiento eficaz puede ser dirigido ya sea a los síntomas que detonan el comportamiento o bien al propio comportamiento anormal.

El diagnóstico objetivo puede estar basado en la asociación temporal y cercana de los síntomas típicos con la evidencia de hallazgos anormales en estudios fisiológicos.

La monitorización con impedancia esofágica con pHmetría ambulatoria en realidad puede ser positiva para enfermedad por reflujo en estos pacientes, mostrando un alto número de eventos de reflujo y un elevado porcentaje de tiempo con pH intra-esofágico < 4 así como un alto número de eventos repetitivos en la primera hora postprandial y con ausencia de eventos de reflujo en la noche.

Sin embargo, con frecuencia existe una discrepancia entre el elevado número de eventos de reflujo y el bajo porcentaje de tiempo del pH intraesofágico < 4, a causa del efecto búfer del alimento sobre la acidez gástrica durante el período postprandial, que es cuando la regurgitación repetitiva ocurre.

La Rumiación se caracteriza por un aumento de la presión intra-gástrica (evaluado por la manometría), que precede o coincide simultáneamente con el movimiento retrógrado del contenido gástrico hacia el

esófago (detectado por la impedancia). Se ha utilizado la combinación de manometría esofágica con impedancia, para la evaluación de los trastornos de la Rumiación y la regurgitación; sin embargo el uso de la manometría de alta resolución con impedancia tiene la mayor precisión diagnóstica y es capaz de detectar algunos patrones inusuales, incluyendo combinaciones de eructos esofágicos y Rumiación.

El pre-requisito para el movimiento ascendente del contenido gástrico durante el esfuerzo, es una presión del esfínter esofágico inferior (EEI) menor que la presión intragástrica generada.

Las razones de esta baja presión del EEI, podrían ser una presión postprandial baja y prolongada o bien un descenso temporal durante relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, las cuales son percibidos por el sujeto.

La presión de los alimentos sobre el fondo gástrico, resulta en inhibición refleja importante de la presión del esófago inferior, lo que conduce a la inducción de un eructo reflejo modificado. Por otro lado, la relajación voluntaria de la crura diafragmática, permite el incremento postprandial de la presión intragástrica normal, para superar la resistencia al flujo retrógrado, proporcionado por el esfínter esofágico inferior.

En la manometría de alta resolución con impedancia, se observaron tres mecanismos diferentes de Rumiación durante las mediciones estacionarias:

El primer mecanismo se caracterizó por un aumento de la presión abdominal que precedió el flujo retrógrado. El pico de presión del aumento de la presión abdominal se produjo después de la caída inicial de la impedancia y durante el flujo retrógrado. Además, se observó la presión esofágica intraluminal aumentada durante el flujo retrógrado y la relajación simultánea de la unión esófago-gástrica. Este mecanismo fue denominado Rumiación primaria, como el aumento de la presión abdominal generada en el flujo retrógrado del contenido gástrico.

La Rumiación primaria ocurrió en 100% de los pacientes y fue el mecanismo predominante en 8/12 pacientes.

El segundo mecanismo es similar a un evento de Rumiación primaria, pero el aumento de la presión abdominal se produjo después de la aparición de un evento de reflujo.

Este mecanismo fue etiquetado como Rumiación secundaria, ya que el aumento de la presión abdominal era secundario a reflujo.

La Rumiación secundaria ocurrió en el 45% de los pacientes y fue el mecanismo predominante en 1/12 pacientes.

El comienzo del tercer mecanismo de la Rumiación se caracteriza por el patrón típico de un eructo supragástrico durante el cual un movimiento aboral del diafragma crea una presión sub-atmosférica en el cuerpo esofágico y la unión esófago-gástrica concurrentemente se relaja.

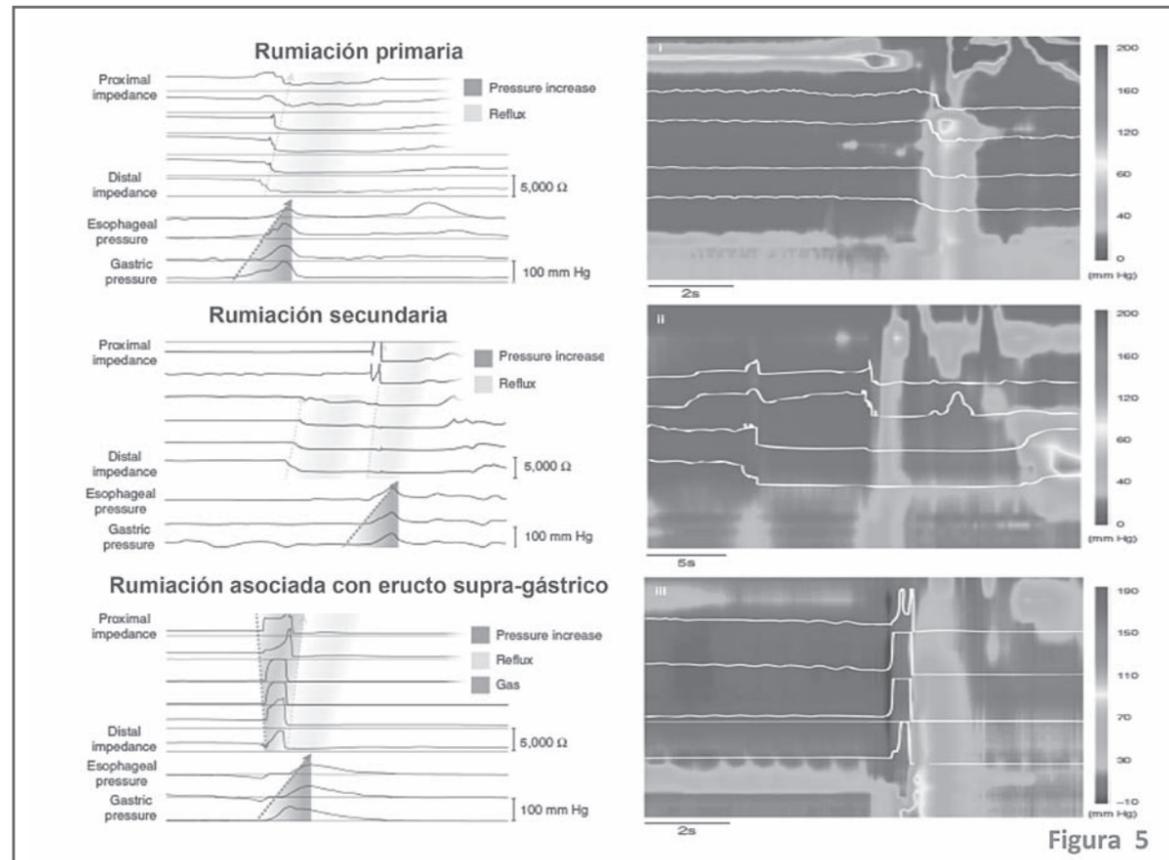
Permitiendo la entrada de aire en el cuerpo del esófago, que puede ser observado como un aumento en el nivel de impedancia en dirección aboral.

El flujo de aire es seguido por una expulsión inmediata del aire esofágico (<1 s), lo que se observa como un retorno de la impedancia a la línea de base.

El aumento de la presión abdominal ocurre durante el eructo supragástrico asociado a la rumiación durante la expulsión de aire y el flujo retrógrado precedido del contenido gástrico.

Este mecanismo se consideró como eructo supragástrico asociado a la Rumiación, ya que el aumento de la presión abdominal se produjo durante la expulsión de aire.

El eructo supragástrico asociado a la Rumiación, se produjo en el 36% de los pacientes y fue el mecanismo predominante en 3/12 pacientes. (Figura 5)



Hasta la fecha, los ensayos controlados de tratamiento en el síndrome de Rumiación son insuficientes y la evidencia disponible consiste principalmente en series de casos. La Rumiación se diagnostica a menudo como ERGE con regurgitación y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) a menudo son iniciados. En tal caso, los IBP pueden proporcionar algún beneficio mediante la supresión de los síntomas de la acidez y una mejor protección de la mucosa esofágica. Sin embargo, por otro lado, la supresión de ácido puede prolongar paradójicamente el comportamiento de la Rumiación después de una comida, lo que generalmente cesa cuando el alimento en el estómago se vuelve ácido.

La base del tratamiento para el síndrome de Rumiación es la explicación de la condición, el mecanismo subyacente a los eventos la modificación del comportamiento. El tratamiento conductual consiste en el aprendizaje y el uso de técnicas de modificación de hábitos, por lo general la respiración dia-

fragmática, situación que compite con las ganas de vomitar.

La aplicación de la respiración diafragmática en el período postprandial elimina eficazmente la actividad de la Rumiación. Las series de casos informan una desaparición de la Rumiación en 30-66% y un mejoramiento de otro 20-55%. Alternativamente, la goma de mascar se ha propuesto como un tratamiento de la Rumiación en la población pediátrica y en los adolescentes.

Los fármacos Procinéticos en general no son muy eficaces en la mejoría de la presión del EEI sin embargo el baclofeno es útil para mejorar significativamente la presión del EEI postprandial y para suprimir las RTEEI y esto resulta benéfico en el tratamiento del síndrome de Rumiación.

En una serie de casos de 10 pacientes evaluados con manometría de alta resolución con monitorización de impedancia a quienes se les dio de una comida sólida de 1,000

kcal, se observó que el baclofeno a dosis de 10 mg preprandial fue capaz de disminuir los síntomas de la regurgitación en un 50% además de observar una reducción del 65% en los episodios de Rumiación.

SÍNDROME DE VOMITO CÍCLICO

El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) es un trastorno episódico de náuseas y vómitos, que puede afectar a pacientes de cualquier edad. El patrón de vómitos cíclicos consiste en episodios recurrentes de alta intensidad náuseas y vómitos que duran horas o días, separados por intervalos libres de síntomas.

El patrón tiene muchas etiologías. Los pacientes suelen presentar seis a doce episodios estereotipados de las náuseas y vómitos por año, que varían en duración y frecuencia y que no se diagnostican por años.

El diagnóstico de SVC se basa principalmente en la historia y la presentación clínica. (Tabla 2)

Existente evidencia fisiopatológica que establece, que el SVC es un trastorno cerebro-intestino, que afecta a las vías neuroendocrinas en sujetos predispuestos genéticamente. El SVC se ha descrito en todas las razas y etnias; que ocurre en todos los grupos de edad. Con una prevalencia desconocida, pero se estima que sea del 1.9%.

El SVC tiene cuatro fases: inter-episódica, prodrómica, vómitos, y la recuperación. El reconocimiento de este patrón fásico ayuda en el diagnóstico y el tratamiento. La fase inter-episódica es más o menos libre de síntomas. El paciente detecta la aproximación de un episodio durante la fase prodrómica, pero todavía es capaz de tomar y tolerar medicamentos orales. La fase se caracteriza por vómitos intensos, náuseas, arcadas y otros síntomas.

La fase de recuperación comienza en cuanto remiten las náuseas y termina cuando el paciente ha recuperado el apetito, la fuerza y el peso corporal perdido durante la fase de vómitos.

Fenotipo del Sx. Vómito Cíclico

Características	FENOTIPO NIÑO	FENOTIPO ADULTO
Edad de Inicio	3.7 – 5.2 años	31 - 39 años
Promedio de retraso en Dx.	2 a 4 años	5 a 11 años
Duración de cada episodio	1.5 a 2.5 días	3.5 a 4.2 días
Intervalo entre-episodios	1 a 3 meses	3 meses
Pródromos	Común	Común
Síntomas de episodios:		
Vómito	100%	100%
Dolor abdominal	72 a 80 %	58 a 71 %
Historia familiar de migraña	40 a 80 %	24 a 71 %
Deshidratación clínicamente significativa	80 %	30 %
Manifestaciones Psiquiátricas	Común	Común

Tabla 2

La gravedad de la SVC se considera leve si la enfermedad no interfiere con el trabajo o la escuela, moderada si la asistencia en el trabajo o la escuela está en peligro y grave si el paciente está incapacitado.

Los síntomas prodrómicos consisten en náuseas, letargo, anorexia, y palidez. La náusea, vómitos, arcada y otros síntomas de la fase de vómitos son abrumadores y totalmente incapacitantes. Su duración promedio es de 41 h. La máxima frecuencia de los vómitos pueden ser 22 veces por hora, con un promedio de 16 por hora.

Se acompañan a las náuseas severas varios efectos disautonómicos como anorexia (74%), letargo (87%), palidez, aumento de la salivación y aislamiento social. El dolor de cabeza (40%), fofobia (32%) y fonofobia (28%) pueden ocurrir y generar que los pacientes busquen un ambiente tranquilo y oscuro.

La frecuencia de los episodios de SVC está en rango de 1 a 70 episodios por año con un promedio de 12 episodios al año. Los pacientes con SVC sin complicaciones son asintomáticos entre los episodios. Cada episodio tiende a ser estereotipado y característico para cada paciente, en términos de tiempo de aparición, la intensidad, la duración del episodio y los síntomas asociados.

El vómito suele comenzar ya sea durante la noche, despertando al paciente del sueño, o se produce por la mañana; sin embargo, algunos pacientes tienen tiempos variables de inicio. La mayoría de los ataques (68-80%) de SVC se han asociado mecanismos de activación. Estas son las infecciones (41%, sinusitis crónica a menudo y otras infecciones de las vías respiratorias altas), el estrés psicológico (34%, tanto positivos [los cumpleaños y días de fiesta] y negativos [conflictos entre los padres o interpersonal]), el estrés físico (18%, el ejercicio a menudo pesado), la falta de sueño, la dieta (26%, especialmente el chocolate, el queso, el glutamato monosódico), mareo (9%), y el inicio de la menstruación y hasta el 13% de las niñas postmenárgicas). Los ataques tienden a ocurrir con menos frecuencia durante los

meses de verano. La ansiedad es sorprendentemente frecuente en los pacientes adultos. Parece que tiene tres fuentes: (a) la carga de la enfermedad, incluyendo el sufrimiento físico y el estrés económico y civil causado por ella; (b) la ansiedad anticipada para el episodio por venir y (c) la ansiedad originada de trauma psicológico, experimentado durante la infancia o antes de la aparición de los síntomas del SVC.

Los pacientes pueden presentar vómito de manera aguda siendo menos de 1 semana, subaguda que va de 1 semana a 3 meses o crónica cuando es de más de 3 meses de duración.

El diagnóstico de SVC requiere que se excluyan otros trastornos conocidos y tratables. Cuando un paciente se presenta con vómitos agudos o trastornos severos, usualmente pueden ser excluidos por la historia clínica y el examen físico, apoyándose de estudios de laboratorio básicos (biometría hemática, química sanguínea, amilasa y lipasa, un análisis de orina, una prueba de embarazo y en ocasiones una serie esofagogastroduodenal y un tránsito intestinal. Si las pruebas anteriores son negativas, lesiones estructurales deben ser excluidas utilizando estudios de imagen de la cabeza y el abdomen/pelvis con tomografía computada. El Electroencefalograma se puede realizar en función de la sospecha clínica de un trastorno convulsivo.

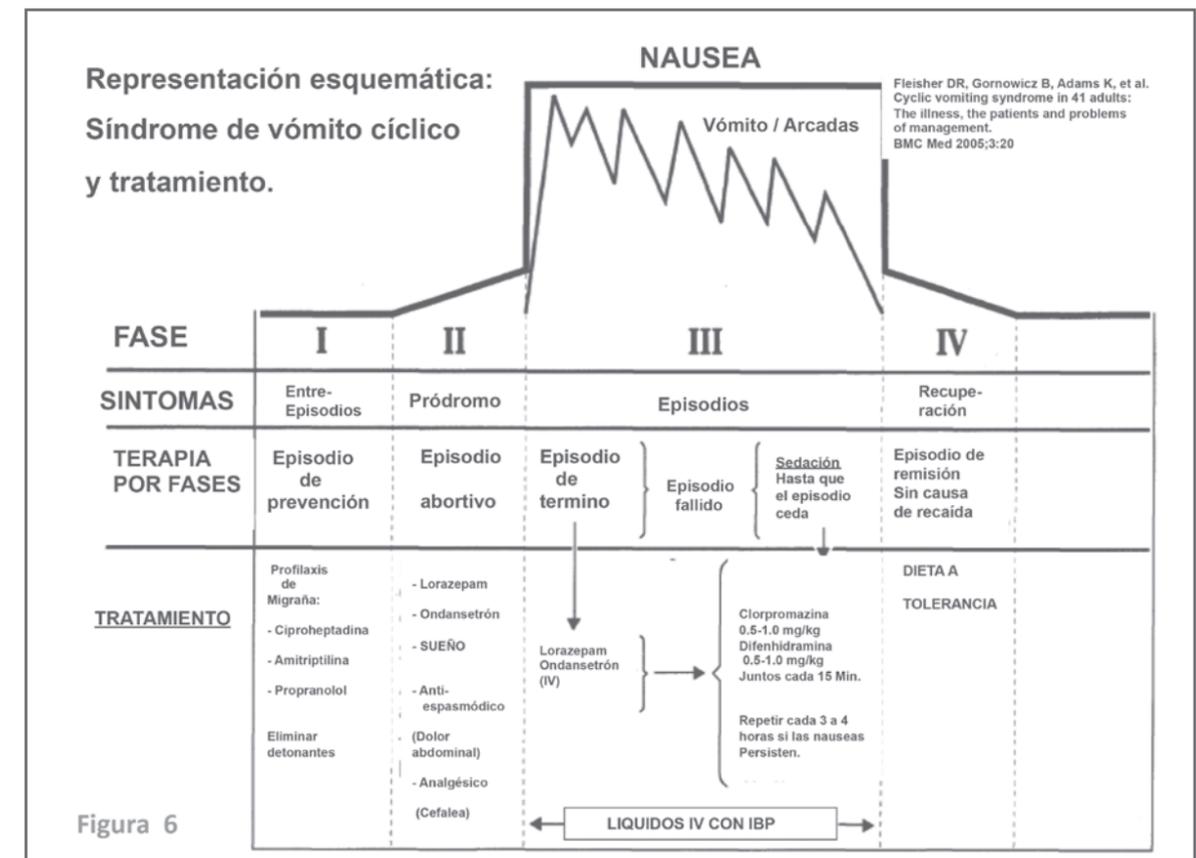
Un dilema común de diagnóstico es diferenciar el SVC de los vómitos crónicos. La mayoría de los pacientes con vómitos crónicos, no tienen un patrón cíclico, son menos propensos a tener síntomas autonómicos, suelen vomitar menos de cuatro veces en una hora y con frecuencia no tienen antecedentes familiares de migraña.

El tratamiento se centra en controlar los síntomas y las medidas inmediatas destinadas a abortar o terminar episodios. Medicamentos para la migraña se han utilizado eficazmente para la profilaxis en muchos pacientes.

Las guías de tratamiento para los adultos con SVC fueron adaptadas de las recomendaciones pediátricas. El tratamiento suele ser individualizado y se basa en las cuatro fases del SVC.

El tratamiento es aplicado de acuerdo a la fase en que se encuentra el paciente en el momento de la presentación.

El objetivo terapéutico en la fase inter-epidémica es la profilaxis de episodios posteriores. El objetivo durante la fase prodrómica es abortar la fase de vómitos que se aproxima. El objetivo durante la fase de vómitos es prevenir la deshidratación y terminar las náuseas y los vómitos. El objetivo de la fase de recuperación es de realimentación del paciente sin causar una recaída de náuseas. (Figura 6)



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Han Seung, Suck Chei, Joon Seong. Belching (Eructation). Korean J Gastroenterol 2014; 64: 4-9.
2. Kessing B, Bredenoord A, Smout A. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Excessive Belching Symptoms. Am J Gastroenterol 2014;109:1196-1203.
3. Li J, Xiao Y, Peng S et al. Characteristics of belching, swallowing, and gastroesophageal reflux in belching patients based on Rome III criteria. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013;28:1282-1287.
4. Kessing B, Bredenoord A, Smout A. Mechanisms of gastric and supragastric belching: a study using concurrent high-resolution manometry and impedance monitoring. Neurogastroenterol Motil 2012; 24:e573-e579.
5. Tack J, Blondeau K, et al. Review article: the pathophysiology, differential diagnosis and management of rumination syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:782-788.
6. Tucker E, Knowles K, et al. Rumination variations: aetiology and classification of abnormal behavioural responses to digestive symptoms based on high-resolution manometry studies. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37:263-274.
7. Kessing B, Bredenoord A, Smout A. Objective Manometric Criteria for the Rumination Syndrome. Am J Gastroenterol 2014; 109:52-59.
8. Caroline M, Saleh G, Albert J, et al. Utilization of Esophageal Function Testing for the Diagnosis of the Rumination Syndrome and Belching Disorders. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2014: 633-642.
9. Fleisher D. Empiric Guidelines for the management of cyclic vomiting syndrome: 2008, www.ch.missouri.edu/fleisher
10. Namita P, Fleisher D, Thomas A. Cyclic Vomiting Syndrome: What a Gastroenterologist Needs to Know. Am J Gastroenterol 2007; 102:2832-2840.
11. Abbell T, Adams A, Boles G, Fleisher D, et al. REVIEW ARTICLE: Cyclic vomiting syndrome in adults. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 269-284
12. Reza A, McCallum R. Cyclic vomiting syndrome: treatment options. Exp Brain Res 2014; 232: 2549-2552.

Manejo del paciente con gastroparesia diabética

Dr. Octavio Gómez Escudero

Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva, y Motilidad Gastrointestinal
Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Pue

INTRODUCCIÓN

Gastroparesia (GP) es un término que se refiere al retardo en el vaciamiento gástrico (VG) en ausencia de obstrucción mecánica (1,2). Aunque existen causas agudas y crónicas, la etiología de gastroparesia crónica, definida como síntomas durante más de 3 meses, puede dividirse en tres grandes grupos: 1) Diabética (GPD), 2) Idiopática (GI), y 3) Postquirúrgica (1,3). Los pacientes con diabetes mellitus (DM) presentan con frecuencia síntomas gastrointestinales altos que pueden coincidir con fluctuaciones de la glucosa sérica, uso de ciertos medicamentos, o se pueden desarrollar en forma paulatina y en paralelo a otras complicaciones crónicas de la enfermedad.

La falta de una definición estándar y la sobreposición de síntomas con entidades similares como dispepsia funcional (DF) tipo malestar postprandial, la pobre correlación entre los estudios de vaciamiento y los síntomas, así como la respuesta sintomática tan variable, hacen difícil el manejo de este tipo de pacientes (4).

EPIDEMIOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO

Los estudios poblacionales de GPD son limitados. Un trabajo realizado en Olmstead County, Minnesota, de 1996 a 2006 reportó una incidencia ajustada a edad de 100,000 personas-año para GP en general de 2.5 para hombres y 9.8 en mujeres, con prevalencia ajustada a edad de 9.6 y 37.8 respectivamente (5). En GPD, se ha descrito que 5% de los diabéticos tipo 1 y tipo 2 tienen una combinación de alteraciones en VG y síntomas consistentes. En series

de casos de centros terciarios, entre 28 y 65% de los diabéticos tienen alteraciones en el VG (6-8). Los síntomas gastrointestinales altos más comunes reportados por diabéticos son náusea (24%), llenura postprandial (45%), percepción de distensión (49%), y distensión visible (53%) (9), sin embargo, un síntoma típico es vómito matutino de material ingerido en la noche o tarde anterior. Conforme los síntomas avanzan, se desarrolla pérdida ponderal y desnutrición.

Por razones desconocidas, los síntomas pueden ocurrir en forma cíclica, con vómito intratable o intolerancia a la vía oral, lo cual eventualmente requiere hospitalización. El número de hospitalizaciones por GP ha aumentado cerca de 158% en la década pasada (11), debido a que después de su aparición, tiende a persistir a pesar del control glucémico, y empeora si éste es inadecuado. Las tasas de incidencia parecen aumentar con la edad, lo cual es consistente con la observación de que GPD típicamente se desarrolla después de 10 años del diagnóstico de DM, y coincide en muchas ocasiones con la aparición de neuropatía, nefropatía y retinopatía (10). En un estudio que siguió a 86 pacientes por 9 años, GPD no se asoció con mortalidad elevada tras ajustar otras variables, siendo las causas principales de muerte enfermedad cardiovascular y renal (11).

FISIOPATOLOGÍA

Para entender el concepto de GP, y las alteraciones motoras relacionadas, es importante conocer la respuesta gástrica normal a la entrada de alimento. La motilidad gás-

trica está regulada por una relación compleja entre las células de músculo liso, las células intersticiales de Cajal (CIC), los nervios entéricos y el nervio vago. Los componentes funcionales se dividen en parte proximal (fondo), y distal (cuerpo y antro).

Cuando se ingiere alimento, el fondo se relaja para acomodar el bolo (relajación receptiva). Esta acomodación ocurre en respuesta a presencia de comida calórica en el fondo, y por distensión de mecanoreceptores de tensión, que es un reflejo mediado por el nervio vago. A continuación las CIC, localizadas en el borde del fondo y cuerpo sobre la curvatura mayor, inician contracciones estimulando una actividad eléctrica rítmica que se propaga a todo el estómago, a una frecuencia de 3 ciclos por minuto (cpm: ondas lentas). Una vez en el antro, las contracciones rítmicas mezclan y trituran las partículas sólidas a un diámetro de entre 1-2 mm, lo cual permite su vaciamiento hacia el duodeno (12).

Los cambios agudos en la glucemia sérica alteran el VG disminuyendo el tono del fondo y la contractilidad distal. La hiperglucemia puede además inducir taquigastrias, atenuar el efecto de algunos medicamentos como procinéticos (7, 13-15), o alterar la absorción o farmacocinética de otras drogas al retardar su llegada al intestino delgado.

Los mecanismos fisiopatológicos de GPD son múltiples e incluyen: 1) neuropatía autonómica, con pérdida de la mielinización del nervio vago y los ganglios simpáticos prevertebrales, 2) pérdida del balance entre neurotransmisores excitatorios (acetilcolina) e inhibitorios (óxido nítrico: NO), debido a disminución de la producción de NO por pérdida de la enzima sintetasa de NO neuronal, 3) aumento en el estrés oxidativo con pérdida de la regulación de enzimas protectoras como heme-oxigenasa-1, y 4) pérdida de CIC secundaria a atrofia muscular secundaria a insulopenia, deficiencia de factor de crecimiento de insulina tipo 1 (IGF-1), y a degeneración muscular y fibrosis.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La guía clínica publicada por el American College of Gastroenterology (ACG) hace 3 años, recomienda hacer el diagnóstico de GP basados en la combinación de síntomas, ausencia de obstrucción o ulceración en el tracto de salida gástrico, y retraso en el VG, documentada mediante estudios de vaciamiento, pruebas de aliento, o cápsula inteligente (Smart-Pill) (16).

Los estudios endoscópicos pueden descartar obstrucción al tracto de salida gástrico o ulceración gastroduodenal. En ausencia de obstrucción, la presencia de alimento retenido en el estómago después de un ayuno nocturno es sugestivo de motilidad antral inefectiva y GP (10).

El método diagnóstico estándar para la evaluación de GP es el gammagrama de vaciamiento gástrico (GVG) de 4 horas, con medidas de retención de alimento sólido radiomarcado a 1, 2, 3 y 4 horas (17). Durante esta prueba se administra un sandwich de huevo radiomarcado con Tc99 y se obtienen imágenes para medir porcentaje de vaciamiento o retención. Los valores diagnósticos de GP son retención >90%, 60%, 30% y 10% de material radiomarcado sólido a 1, 2, 3 y 4 horas respectivamente, valores que han sido previamente consensados tanto por la American Neurogastroenterology and Motility Society (ANMS) como por la Society of Nuclear Medicine (SNM) (17).

Esta prueba tiene variaciones con alimentos líquidos o con mediciones solo por 2 horas, con extrapolación del tiempo faltante y un estimado del tiempo medio (T1/2), el cual es no confiable, ya que la sensibilidad y especificidad máximas se obtienen con el valor a 4 horas. El GVG con líquidos ha sido comparada con la prueba con sólidos, y aunque algunos estudios han reportado buena correlación temprana (30 y 60 minutos), tiene poca correlación tardía y es menos sensible en diabéticos (18). Como parte de la preparación para minimizar falsos negativos, se debe mantener la glucemia <275 mg/dl en la mañana de la prueba, aunque algunos

autores recomiendan sea <180 mg/dl. Se deben suspender procinéticos y analgésicos narcóticos entre 48-72 hrs antes, y abstenerse de fumar desde la noche previa (17).

Múltiples estudios han demostrado que existe poca correlación entre el resultado del GVG y los síntomas del paciente, así como la misma falta de correlación entre mejoría sintomática y VG, por lo que los resultados, antes o después del tratamiento, se deben interpretar con cuidado. Otro método validado para medir el VG es la prueba de aliento con sustrato marcado con C13 (ácido octanoico o Spirulina platensis) agregado a un alimento líquido o sólido estandarizado. Al entrar a duodeno, el sustrato es absorbido, liberándose CO213 en el aliento. Finalmente la llamada "cápsula inteligente" (Smart Pill o wireless motility capsule), es una cápsula que mide pH, presión y temperatura a lo largo del tracto GI. El VG se mide en base al tiempo desde la ingestión hasta el aumento súbito de pH al pasar la cápsula del ambiente ácido gástrico al duodeno alcalino.

Un problema técnico con esta prueba es que la cápsula mide 2 cm y no se vacía al mismo tiempo que los alimentos digeribles, por lo que puede no correlacionar exactamente con otras pruebas de VG (2). La manometría antroduodenal, un método poco disponible, puede demostrar ausencia del componente antral del complejo motor migratorio (CMM), asociado con hipomotilidad antral postprandial (10). El ultrasonido de alta resolución puede detectar defectos de llenado en antro, pero su sensibilidad y especificidad son menores.

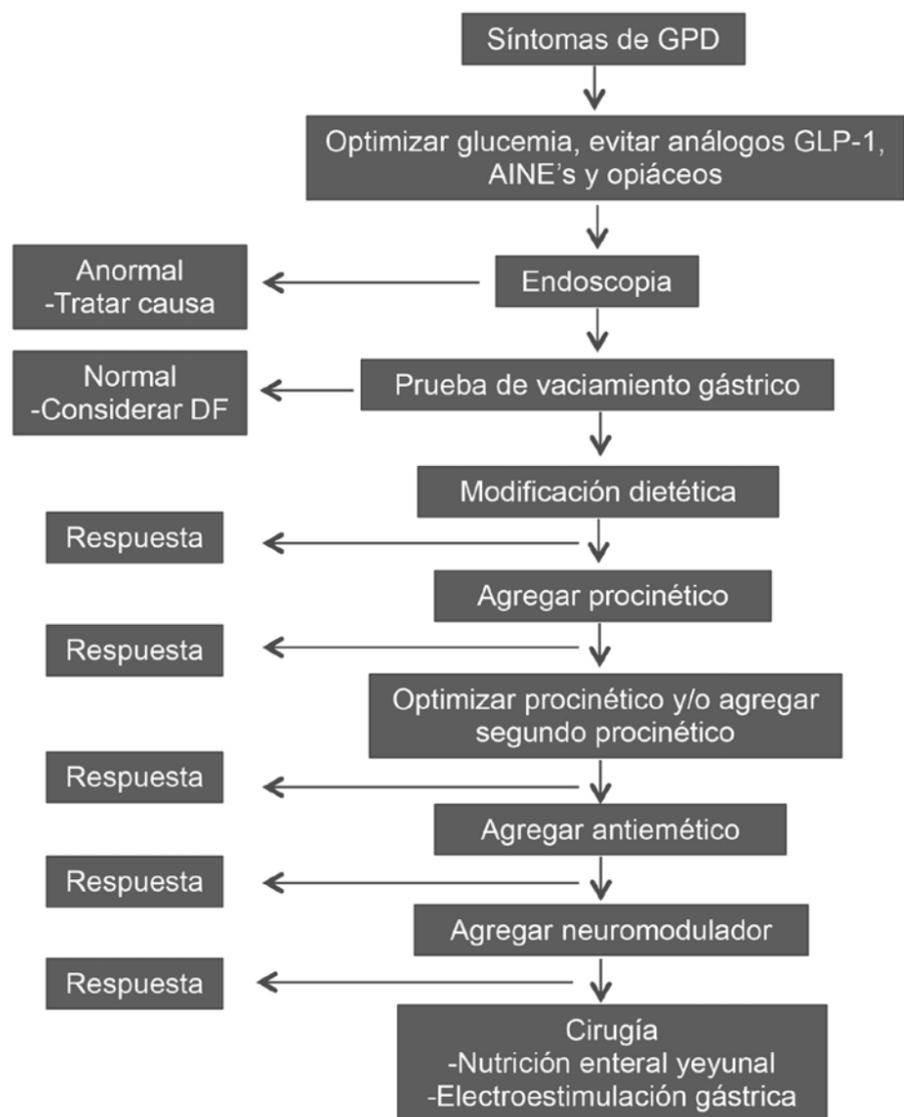
TRATAMIENTO MÉDICO

Una vez establecido el diagnóstico de GPD, los objetivos del tratamiento son control sintomático y mejoría del VG. El abordaje debe ser multidisciplinario, incluyendo la intervención del endocrinólogo, nutriólogo, gastroenterólogo y psicólogo (19). Las opciones de tratamiento de GPD se resumen en la Tabla 1, y el algoritmo propuesto en la figura 1.

Tabla 1: Manejo terapéutico en gastroparesia diabética

<p>Medidas generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hidratación oral Reemplazo de electrolitos Control glucémico <ul style="list-style-type: none"> -Hipoglucemiantes orales -Bomba de infusión de insulina continua Evitar medicamentos asociados a retardo en vaciamiento gástrico <ul style="list-style-type: none"> -AINEs -Opiáceos -Agonistas GLP-1 (exenatide, liraglutide) Modificaciones dietéticas <ul style="list-style-type: none"> -Dietas bajas en fibra, residuo y grasa, preferentemente líquidos o papillas Apoyo Nutrición (enteral es preferible)
<p>Tratamiento médico</p> <ul style="list-style-type: none"> Procinéticos Antieméticos Manejo del dolor sin narcóticos (antidepresivos tricíclicos)
<p>Tratamiento endoscópico y quirúrgico</p> <ul style="list-style-type: none"> Gastrostomía descompresiva Gastrostomía con avance yeyunal para nutrición enteral Yeyunostomía para nutrición enteral Inyección de Botox en región prepilórica Estimulación eléctrica gástrica (Enterra) Gastrectomía total

Figura 1: Algoritmo propuesto para manejo de gastroparesia diabética



Medidas generales

Aunque la mayoría de los pacientes con GPD pueden tener síntomas insidiosos, una minoría presentan vómito intratable e intolerancia a la vía oral, con síntomas de desequilibrio hidroelectrolítico. En este subgrupo de pacientes la primer línea de tratamiento es hidratación intravenosa y corrección de electrolitos. Muchos pacientes tienen además descontrol glucémico crónico, el cual puede asociarse a mayor grado de dismotilidad gástrica, lo cual puede empeorar el cuadro.

El control glucémico es esencial para restaurar en lo posible la dismotilidad gastrointestinal asociada a los cambios abruptos de glucemia, y para prevenir complicaciones más serias como acidosis metabólica y estados hiperosmolares, que pueden asociarse a mayor vómito y desequilibrio hidroelectrolítico. El uso de insulina subcutánea continúa aplicada por bomba de infusión ambulatoria se ha asociado con mayor control glucémico y una reducción en el número de hospitalizaciones en GPD(20).

Es necesario revisar la lista de medicamentos que toma el paciente, y eliminar aquellos con una posible interacción con el VG, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), opiáceos, y ciertos medicamentos para tratar la DM misma, como los agonistas GLP-1 (Glucagon-like protein). Este es un grupo de drogas que aumentan la respuesta postprandial de insulina y suprimen la secreción de glucagon y el apetito, por lo que se les ha llamado incretinomiméticos. A este grupo pertenecen liraglutide, exenatide y exenatide LAR. Todos estos medicamentos se han asociado a disminución del VG (3, 21). Otro grupo de drogas parecidas, los inhibidores de DPP-IV (dipeptidyl peptidasa, la enzima que degrada a la GLP), como sitagliptina y vildagliptina, pueden ocasionar trastornos del vaciamiento aunque en un grado mínimo, y los estudios son conflictivos. En base a estos hallazgos, se sugiere evitar o en su defecto suspender los agonistas GLP-1 si el paciente tiene síntomas sugestivos de GP (3).

Modificaciones dietéticas y manejo nutricional

Las modificaciones en la dieta constituyen el tratamiento de primera línea en pacientes con GPD. Para ser vaciados hacia el duodeno, los alimentos como fibra indigerible requieren la actividad del CMM, particularmente de la fase III, por lo que pueden permanecer mayor tiempo en el estómago y asociarse a desarrollo de bezoares.

Se recomienda como medida inicial una dieta baja en fibra y residuo. Los alimentos con contenido alto en grasa tardan mayor tiempo en vaciarse, así que deben evitarse. Los líquidos requieren procesamiento mecánico mínimo y pueden ser vaciados por gravedad y en menor tiempo, por lo que cambiar a una dieta líquida con bebidas nutricionales es muy buena opción (2), aunque el uso de purés y dieta molida es buena alternativa (3). Se deben evitar bebidas carbonatadas que liberen bióxido de carbono, aunque pueden usarse líquidos hipercalóricos en cantidades pequeñas. El aporte calórico puede calcularse multiplicando 25 kcal por el peso actual en kilogramos. En caso de requerir nutrición

enteral es preferible administrarla en yeyuno, mediante gastrostomía con avance yeyunal o yeyunostomía, empezando a una tasa de infusión lenta (20 ml/hr) y aumentándola progresivamente 12-15 ml/hr/día hasta 60 ml/hr (16).

Tratamiento farmacológico

Los procinéticos constituyen la principal arma para mejorar el VG y minimizar los síntomas asociados. Su utilidad principal radica en aumentar la frecuencia y amplitud de la actividad contráctil del estómago, y por tanto, acelerar la tasa de VG. Algunos procinéticos tienen además propiedades antieméticas (1-3, 7). Sin embargo, buena parte de la evidencia para el uso de procinéticos proviene de estudios realizados hace 2 o 3 décadas, por lo que el grado de evidencia no necesariamente es el adecuado (10). Otro problema constituye el hecho que no existe una correlación directa entre los síntomas del paciente y el grado de GP medido por VG (10, 22), por lo que puede haber mejoría en el VG sin cambio en los síntomas, o mejoría sintomática sin aceleración del VG. A pesar de estos problemas, los procinéticos continúan siendo el medicamento más utilizado en gastroparesia (61.8%), seguido de antieméticos (37.7%), aunque su uso ha ido disminuyendo con el tiempo, mientras que el de los antieméticos, opioides y antidepressivos ha aumentado durante la década pasada (23).

Metoclopramida (MTCP)

Es una benzamida sustituida con actividad antagonista central y periférica de receptores de dopamina D2, agonista de 5-hidroxitriptamina-4 (5-HT4), antagonista 5-HT3 (altas dosis) e inhibidor de colinesterasa, con actividades procinéticas y antieméticas. El efecto procinético está mediado por antagonismo D2 y ocurre en tubo digestivo proximal, lo que acelera el VG e intestinal, aumenta el tono y amplitud de las contracciones antrales, relaja el píloro y bulbo duodenal, coordina la motilidad antroduodenal, y aumenta la peristalsis en duodeno y yeyuno (1, 3, 24).

El efecto antiemético está relacionado a los receptores D2 y 5-HT3 en el centro del vómi-

to y las vías vagales periféricas. Los trabajos iniciales que evaluaron el efecto de MTCP en GP no utilizaron gammagrama como prueba diagnóstica, ni escalas de síntomas o calidad de vida. Un estudio multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo realizado específicamente en GPD, evaluó durante 3 semanas el efecto de MTCP 10 mg 4 veces al día, mostrando reducción en los principales síntomas como náusea, vómito, saciedad temprana y plenitud, y aumentando la tolerancia a alimentos al ser comparada con placebo (25).

Varios trabajos subsecuentes han mostrado resultados similares. Puede ser administrada por vía oral o parenteral (intravenosa (IV) o subcutánea). Su utilidad se encuentra comprometida debido a la alta prevalencia de efectos en SNC, como inquietud, agitación, mareo y somnolencia (40%), hasta reacciones distónicas (1%), e incluso disquinesia tardía potencialmente irreversible en 1-3% de los usuarios por >3 meses (3). En forma frecuente se asocia a galactorrea secundaria a hiperprolactinemia reversible debido a sus efectos dopaminérgicos centrales.

Domperidona

Es un derivado de benzamida con actividad antagonista específica en receptores D2. Su mecanismo de acción es similar al de MTCP, lo que aumenta la duración de las contracciones antroduodenales estimulando el plexo mientérico. Tiene efecto antiemético al antagonizar receptores D2 en el centro del vómito. Su eficacia en GPD fue demostrada en un estudio multicéntrico en diabéticos tipo 1 mantenidos con domperidona 20 mg 4 veces al día por 4 semanas (26). Al final del tratamiento todos los síntomas disminuyeron comparados con la escala basal previa ($p=0.001$); en la segunda etapa del estudio se aleatorizaron a recibir otras 4 semanas de domperidona a misma dosis o placebo.

Los pacientes mantenidos en domperidona tuvieron mejores puntajes de síntomas que el grupo placebo ($p=0.05$). Otros estudios han mostrado mejoría sostenida a 1 año, y tiempos de VG menores (27, 28). Varios trabajos han comparado la eficacia

de domperidona con MTCP en GP (26, 29, 30). Un estudio reciente comparó eficacia y efectos secundarios de domperidona y MTCP en diabéticos tipo 1 con GPD de >3 meses de evolución. Se evaluaron escalas de síntomas a 2 y 4 semanas de iniciar con MTCP 20 mg + placebo versus domperidona 20 mg 4 veces al día. Ambas drogas fueron igualmente efectivas en mejoría de síntomas, sin embargo el grupo de domperidona tuvo menos efectos secundarios: somnolencia (29% vs 49%, $p=0.02$), y disminución de agudeza mental (33% vs 20%, $p=0.04$). La diferencia entre la presencia de otros efectos secundarios como acatisia, ansiedad y depresión no fue diferente entre grupos (25). Otro estudio piloto comparativo evaluó 20 pacientes con GPD y midió síntomas mediante escala visual y vaciamiento gástrico por ultrasonido tras un tratamiento con MTCP 10 mg 3 veces al día o domperidona 10 mg 3 veces al día.

Al final del tratamiento ambos grupos disminuyeron el área antral en ayuno, aunque domperidona mejoró el puntaje de síntomas en forma mayor que metoclopramida (2.8 ± 1.0 vs 1.9 ± 0.9 , $p<0.05$) (29). La domperidona se encuentra disponible en nuestro país en forma de tabletas orales o suspensión. En Estados Unidos se puede obtener bajo un programa especial de la FDA. Aunque es relativamente impermeable en la barrera hematoencefálica, se asocia a pocos efectos secundarios neurológicos, y puede causar galactorrea e hiperprolactinemia reversible al suspender el tratamiento.

Eritromicina

Es un antibiótico macrólido que también actúa como agonista de receptores de motilina, los cuales son abundantes en el sistema nervioso entérico, particularmente a nivel gástrico.

La eritromicina tiene efectos procinéticos mediante dos vías: activa los receptores de motilina en los receptores colinérgicos neuronales, y en el músculo liso, aumentando la frecuencia y amplitud de las contracciones antrales y duodenales (10). Un meta-análisis publicado en 1999 con 36 estudios y 514 pacientes con GP tratados

con procinéticos, concluyó que eritromicina tenía el mayor efecto sobre el vaciamiento gástrico ($44 \pm 11.28\%$), al compararse con MTCP, domperidona y cisaprida. En este análisis, tanto eritromicina como domperidona fueron las dos drogas más efectivas en mejoría de síntomas ($50 \pm 35.4\%$ y $47.7 \pm 41\%$ respectivamente) (31). El lactobionato de eritromicina es más efectivo si se administra por vía intravenosa, a una dosis de 3 mg/kg cada 8 horas, por infusión durante 45 minutos, dosis asociada a mejoría sintomática en pacientes con GPD hospitalizados (10).

La eritromicina IV puede utilizarse como manejo médico inicial de gastroparesia, pero debe restringirse a uso menor a 4 semanas, debido a que ocasiona taquifilaxia como resultado de infraregulación de receptores de motilina. Puede ser administrada por vía oral e IV, aunque esta última formulación no se encuentra disponible en nuestro país. La formulación oral puede utilizarse por mayor tiempo, y es preferible sobre las cápsulas o tabletas dado su absorción más rápida. Se han descrito efectos cardiovasculares ocasionales, como prolongación del segmento QT y torsadas de punta, particularmente al ser administrada junto con MTCP y/o domperidona (2), y al ser sustrato e inhibidor del citocromo P450 (CYP450) puede ocasionar interacciones con otras drogas.

Azitromicina

Es otro antibiótico macrólido relacionado con la eritromicina, que carece de inhibición CYP450, tiene menores interacciones con otros medicamentos, una mayor vida media, y menor tasa de efectos secundarios gastrointestinales. La azitromicina aumenta el número, actividad y duración de CMM, mejorando el VG y el tránsito intestinal proximal. En un estudio retrospectivo que comparó azitromicina con eritromicina, ambos mostraron ser equivalentes en mejoría del VG durante pruebas provocativas (32). Otra serie de casos comparó ambas drogas sin encontrar diferencias significativas en efectos secundarios (33). Comparada con otros procinéticos, existe menor probabilidad de prolongación del segmento QT, aunque un estudio retrospectivo encontró un riesgo menor pero sig-

nificativo de muerte asociada a problemas cardiovasculares (34). Aunque no ha sido aprobada por la FDA para GP, podría ser de utilidad como procinético alternativo.

Antieméticos: prometazina, proclorperazina, meclizina, ondansetrón, escopolamina.

Mientras los procinéticos ofrecen alivio sintomático, frecuentemente se requiere la administración de agentes antieméticos para el alivio de náusea o vómito. Dos grupos de antieméticos pueden ser efectivos en GP: los antihistamínicos derivados de fenotiazina, como la prometazina, meclizina y proclorperazina, que actúan como antagonistas dopaminérgicos centrales y pueden ser administrados por vía oral, rectal o parenteral, y los antagonistas 5-HT3 selectivos, como ondansetrón, tropisetron, y aprepitant, cuya eficacia ha sido mostrada en vómito asociada a quimioterapia pero existe poca evidencia en GPD (3, 10, 19). Recientemente se reportó mejoría del vómito en GP postoperatoria con parches transdérmicos de escopolamina y aprepitant, pero no hay estudios en GPD (35).

Nuevos procinéticos

Las nuevas alternativas a los procinéticos convencionales incluyen análogos de motilina sin propiedades antibióticas, análogos de ghrelina, agonistas 5-HT4, antagonistas D2 y medicamentos con acción mixta inhibitoria D2/acetilcolinesterasa.

Mitemcinal y alemcinal

Son dos de los primeros análogos de motilina evaluados tanto en DF como en GP. Un trabajo reciente investigó el efecto de mitemcinal sobre el VG y síntomas en pacientes con GPI y GPD. Incluyeron 106 pacientes (incluidos diabéticos tipo 1 y 2) en un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo, con 4 dosis de mitemcinal 10, 20, o 30 mg BID, o 20 mg TID por 28 días. El grupo con GPD respondió mejor que el grupo idiopático, y aunque los síntomas mejoraron tanto en ambos grupos, mitemcinal fue mejor en forma significativa. Sin embargo, los beneficios se observaron únicamente en pacientes con un índice de masa corporal $<35 \text{ kg/m}^2$ y Hgb glucosilada A1c $<10\%$, y no se observó concordancia entre la mejoría en sín-

tomas y VG (36). Alemcinal, otro análogo, fue inferior a placebo o incluso se asoció a empeoramiento de síntomas, al igual que KC11458 (3).

Análogos de ghrelina: TZP-101, TZP-102

La ghrelina es un neurotransmisor neurohumoral secretado por el estómago, identificado en 1999, y que tiene un papel importante en la regulación del apetito y el peso corporal. Ha mostrado tener efectos gastroprocinéticos en voluntarios sanos y en pacientes con GPD. Un estudio doble ciego controlado con placebo, evaluó 10 pacientes con diabetes dependiente de insulina, con síntomas de GP, a los cuales se aleatorizó a recibir una infusión de ghrelina 5 pmol/kg/min o solución salina, se realizó un ultrasonido para calcular VG y se midieron valores séricos de ghrelina antes y después de la infusión. La ghrelina aumentó el VG en 7 de 10 pacientes, sin alterar el tono vagal (37). A partir de este estudio se diseñaron varios análogos de ghrelina: TZP-101, TZP-102, y RM-131. TZP-101 aceleró el VG (38) y mejoró los síntomas en un grupo de pacientes con GPD (39), hallazgos similares a los observados con RM-131 (40), sin embargo, TZP-102 no obtuvo los mismos resultados (41). Esto ha hecho pensar que pueden existir varios tipos de receptores con acciones diferentes, y que por tanto no todos los agonistas de ghrelina son iguales (42).

Agonistas 5-HT4: Cisaprida, tegaserod, renzaprida, mosaprida, itoprida, prucaloprida, naronaprida, velusetrag

A excepción de la cisaprida, este grupo de medicamentos fueron desarrollados para el tratamiento de síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento (SII-E). Durante su evaluación, se ha reportado en forma inconsistente un efecto positivo sobre el vaciamiento gástrico. Cisaprida fue uno de los primeros procinéticos, y el primer 5-HT4 evaluado en GP. Este medicamento fue retirado del mercado en Estados Unidos al asociarse a prolongación del segmento QT, y mayor mortalidad cardiovascular. Sin embargo, su uso en pediatría es aún amplio, incluido nuestro país, por lo que la mayor parte de la evidencia actual en GPD proviene de la población pediátrica (43).

Uno de los últimos estudios con cisaprida en GPD, publicado después de su retiro, mostró mejoría del VG y los síntomas relacionados, al ser comparada con placebo tras 12 meses de tratamiento (44). Tegaserod, el primero de los 5-HT4 evaluados en SII-E, fue retirado del mercado en 2007 en Estados Unidos, y restringido en nuestro país, por lo que no hay evidencia de su uso en GP. Renzapride ha sido evaluado en SI-E, pero no en GP. Mosaprida ha sido evaluado en dispepsia, y su única evidencia en GP es en modelos animales de DM, o en GP asociada a uso de interferón (45). Itoprida, un derivado de MTCP que estimula la motilidad gastrointestinal a través de su efecto sinérgico sobre el bloqueo de receptores D2 y acetilcolinesterasa, ha mostrado una aceleración modesta en el VG en diabéticos de larga evolución, sin efecto sobre síntomas de GP (46). Su utilidad mayor es en DF. Prucaloprida, otro agonista 5-HT4 aprobado en varios países para estreñimiento crónico, ha mostrado acelerar el VG, en sujetos sanos y estreñidos (47), pero no ha sido evaluado hasta ahora en GPD, al igual que naronaprida. Velusetrag, por su parte, está siendo evaluado actualmente en estudios Fase II para GPI y GPD (3).

Levosulpirida

Es otro antagonista de receptor D2 evaluado en dispepsia y GP con evidencia de propiedades gastrocinéticas. En un estudio que comparó los efectos de la administración crónica de levosulpirida y cisaprida en pacientes con DF y VG retardado, ambas drogas fueron efectivas, aunque levosulpirida fue significativamente más efectiva en mejorar el impacto de los síntomas sobre las actividades diarias de los pacientes (48). En el único trabajo de levosulpiride en GPD, mejoró en forma significativa los síntomas y aumentó el VG medido por ultrasonido (49), aunque, en forma similar al resto de los procinéticos, no se observó una correlación entre mejoría sintomática y VG (50).

Otras drogas

Acotiamida, una nueva droga evaluada en DF, ha mostrado propiedades gastrocinéticas en modelos animales pero no ha sido evaluada en GPD. Neostigmina y piridos-

tigmina aceleran el movimiento intestinal y colónico en diabéticos y pacientes con íleo y pseudoobstrucción intestinal (51), pero no tienen efectos sobre motilidad gástrica. Betanecol demostró hace muchos años estimular el VG en diabéticos, pero fue limitado a estudios clínicos debido a efectos secundarios. Baclofén, un medicamento estudiado para reflujo no ácido, ha mostrado acelerar el VG pero no tiene estudios en GPD (2,3).

Antidepresivos y neuromoduladores

Los antidepresivos tricíclicos (ATCs) actúan mediante una serie de mecanismos que incluyen antagonismo sobre receptores colinérgicos, de histamina, serotonina y dopamina, por lo que pueden ser utilizados para modulación de dolor abdominal en diferentes trastornos funcionales digestivos, así como para mejorar la acomodación gástrica, por lo que podrían ser de utilidad en GPD (2). Un trabajo retrospectivo reciente reportó mejoría de vómito crónico en diabéticos asociado a GP o neuropatía (52). Un problema del estudio es que se basó en revisión de expedientes, pero hasta 88% reportaron mejoría parcial, y 30% total. Otros neuromoduladores como gabapentina, pregabalina o duloxetine, no han sido formalmente evaluados en GPD, pero se ha reportado que pacientes con neuropatía periférica y síntomas de GP pueden mejorar con estos agentes (2).

TRATAMIENTO ENDOSCOPICO Y QUIRÚRGICO

Toxina botulínica

Es una toxina bacteriana que inhibe la transmisión neuromuscular colinérgica y como resultado causa parálisis muscular. La inyección intrapilórica vía endoscopia (25 U en cada uno de los 4 cuadrantes del píloro) demostró mejoría de síntomas y VG en varios estudios no controlados, y con números pequeños de pacientes (53). Posteriormente, dos trabajos, controlados con procedimiento placebo fueron publicados: en uno se observó mejoría leve del vaciamiento a sólidos mas no a líquidos, y mejoría de los síntomas relacionados con ingestión de alimento (54). Sin embargo, el segundo estudio no mostró

mejoría ni en síntomas ni en VG (55). Un estudio más reciente, aleatorizado, reportó que la toxina botulínica no era superior a placebo por lo que no se debe recomendar para aumentar el VG o mejoría de síntomas en GPD (56).

Estimulación eléctrica gástrica

Existen dos métodos de estimulación gástrica: uno que genera pulsos de baja frecuencia y alta energía (marcapasos), aún bajo investigación, y otro dispositivo, llamado Enterra, que genera pulsos de alta frecuencia (12 cpm) y baja energía (amplitud de pulso 330 us). El dispositivo Enterra ha sido aprobado por la FDA para GPD y GPI bajo el término de exención humanitaria. Un meta-análisis publicado en 2009 que incluyó 13 estudios, pero solo 1 controlado aleatorizado, reportó mejoría en severidad de síntomas, incluyendo puntajes de náusea, vómito y requerimiento de nutrición enteral o parenteral (57). Un trabajo posterior con 55 pacientes con GPD refractaria, se les colocó el dispositivo Enterra encendido por 6 meses, y después aleatorizándolo en forma cruzada por 3 meses a encendido o apagado. En la fase de inicio se observó disminución de la frecuencia de vómito, sin embargo no hubo diferencias significativas durante el estudio cruzado, lo cual sugiere cierto efecto placebo (58). Una cohorte mayor de 221 pacientes, 142 con GPD, 48 GPI y 31 postquirúrgicas, se evaluó en forma retrospectiva después de 1-11 años de uso del Enterra, observando una reducción significativa de los puntajes totales de síntomas, días de hospitalización y uso de medicamentos. Hasta 58% de los pacientes con GPD tuvieron una reducción >50% del puntaje de síntomas. Solo 7% de los casos requirió retiro del dispositivo debido a infección (59).

Otras medidas quirúrgicas

Para los pacientes con GPD refractaria, la realización de gastrostomías descompresivas, gastrostomía con avance yeyunal, o yeyunostomías para administración de nutrición enteral post-pilórica son medidas razonables, y se utilizan con relativa frecuencia cuando el tratamiento médico falla, o cuando el paciente no tolera

alimentos o medicamentos por vía oral. En algunos casos pueden usarse en forma complementaria o transitoria durante exacerbaciones. Los procedimientos tradicionales como gastrectomía o esofago-yeyunostomía se han asociado en forma histórica a mejoría en síntomas y calidad (60, 61).

Medicina alternativa y complementaria

Como ocurre con cualquier condición que afecte calidad de vida, la búsqueda de terapias alternativas no es infrecuente en este grupo de pacientes. En GP, estas incluyen acupuntura, electroacupuntura y medicina tradicional china (MTC). La electroacupuntura, al compararse con intervención placebo, demostró acelerar el VG y mejorar los síntomas dispépticos asociados (62). La acupuntura, estimulando el canal PC6, ha mostrado mejoría en VG en GP comparado con domperidona (63). Finalmente, la MTC ha sido recomendada en algunas guías como tratamiento para GP, y combina hierbas chinas con gengibre, el cual es usado como antiemético, pero la evidencia proviene mayormente de series de casos o estudios observacionales (64, 65).

CONCLUSIONES

La GPD tiene múltiples causas y factores fisiopatológicos. La prueba diagnóstica estándar es el GVG. Alternativas son cápsula inteligente, manometría antroduodenal, pruebas de aliento, o ultrasonido. La primer línea de tratamiento es corregir el estado hidroelectrolítico y nutricional del paciente, pudiendo requerir nutrición enteral yeyunal previa gastrostomía con avance o yeyunostomía. Se debe optimizar la glucemia sérica, evitar análogos GLP-1 (exenatide, liraglutide), AINE's, opiáceos y cualquier medicamento que reduzca el VG. Varios procinéticos como MTCP, domperidona y levosulpiride mejoran síntomas, aunque la mejoría no necesariamente correlaciona con el VG medido por GVM. Los análogos de motilina y ghrelina, aunque promisorios, requieren mayor investigación. La toxina botulínica no está recomendada. El dispositivo Enterra parece ser efectivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkman HP, Hasler WI, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004;127:1592-622
2. Vanormellinghen C, Tack J, Andrews CN. Diabetic gastroparesis. *Br Med J* Sharma D, Morrison G, Joseph F, et al. The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetologia* 2011;54:2768-70 *Bull* 2013;105:213-30
3. Stevens JE, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1171-86
4. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut* 2014;63:1972-8
5. Jung HK, Choung RS, Locke GR, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmstead County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009;136:1225-33
6. Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:113-33
7. Kashyap P, Farrugia G. Diabetic gastroparesis: what we have learned and had unlearned in the past 5 years. *Gut* 2010;59:1716-26
8. Samsom M, Vermeijden JR, Smout AJ, et al. Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3116-22
9. Dickman R, Kislov J, Boaz M, et al. Prevalence of symptoms suggestive of gastroparesis in a cohort of patients with diabetes mellitus. *J Diab Complics* 2013;27:376-9
10. Camilleri M, Barucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:5-12
11. Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes 1995-2004. *Am J Gastroenterol* 2008;103:313-22
12. Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology* 2006;131:640-58
13. Jones KL, Horowitz M, Wishart MJ, et al. Relationships between gastric emptying, intragastric meal distribution and blood glucose concentrations in diabetes mellitus. *J Nucl Med* 1995;36:2220-8
14. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, et al. Hyperglucemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:675-89
15. Jones KL, Berry M, Kong MF, et al. Hyperglycemia attenuates the gastrokinetic effect of erythromycin and affects the perception of postprandial hunger in normal subjects. *Diabetes Care* 1999;22:339-44
16. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18-37
17. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol* 2008;103:753-63
18. Sachdeva P, Malhotra N, Pathikonda M, et al. Gastric emptying of solids and liquids for evaluation for gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1138-46
19. Abell TI, Bernstein RK, Cutts T, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:263-83
20. Sharma D, Morrison G, Joseph F, et al. The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetologia* 2011;54:2768-70
21. Linnebjerg H, Park S, Kothare PA, et al. Effect of exenatide on gastric emptying and relationship to postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Regul Pept* 2008;151:123-9

22. Janssen P, Harris MS, Jones M, et al. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1382-91
23. Dudekula A, Rahim S, Bielefeldt K. Time trends in gastroparesis treatment. *Dig Dis Sci* 2014;59:2656-65
24. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:690-6
25. Patterson D, Abell T, Rothswein R, et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1230-4
26. Heer M, Muller-Duysing W, Benes I, et al. Diabetic gastroparesis. Treatment with domperidone. A double-blind, placebo-controlled trial. *Digestion* 1983;27:214-7
27. Koch KL, Stern RM, Stewart WR, et al. Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: effect of long-term domperidone treatment. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1069-75
28. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, et al. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1985;30:1-9
29. Dumitrescu DI, Weinbeck M. Domperidone versus metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:316-7
30. Erbas T, Varoglu E, Erbas B, et al. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1993; 16:1511-14
31. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systemic analysis. *Digestion* 1999;60:422-7
32. Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, et al. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:407-13
33. Moshiree B, McDonald R, How W, Toskes PP. Comparison of the effect of azithromycin versus erythromycin on antroduodenal pressure profiles of patients with chronic functional gastrointestinal pain and gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2010;55:675-83
34. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-90
35. Green MS, Green P, Malayaman SN, et al. Randomized, double-blind comparison of oral aprepitant alone compared with aprepitant and transdermal scopolamine for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2012;109:716-22
36. McCallum RW, Cynshi O. Clinical trial: effect of mitemincin (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis – a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1121-30
37. Murray CD, Martin NM, Patterson M, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind placebo controlled study. *Gut* 2005;54:1693-8
38. Ejskjaer N, Vestergaard ET, Hellstrom PM, et al. Ghrelin receptor agonist (TZP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1179-87
39. Ejskjaer N, Diroceviski G, Wo J, et al. Safety and efficacy of ghrelin agonist TZP-101 in relieving symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:1069-e281
40. Shin A, Camilleri M, Busciglioni I, et al. Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist RM-131 in type 2 diabetic women with delayed gastric emptying pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diabetes Care* 2013;36:41-8
41. McCallum RW, Lembo A, Estafandyari T, et al. The TZP 102 Phase 2b study group. Phase 2b, randomized, double-blind 12 week studies of TZP 102, a ghrelin receptor agonist for diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e705-17
42. Sanger GJ. Ghrelin and motilin receptor agonists: time to introduce bias into drug design. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:149-55
43. Franzese A, Borrelli O, Corrado G, et al. Domperidone is more effective than cisapride in children with diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:951-7
44. Braden B, Enghofer M, Schaub M, et al. Long-term cisapride treatment improves diabetic gastroparesis but not glycaemic control. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1341-6
45. Kawamura E, Enomoto M, Jkotani K, et al. Effect of mosapride citrate on gastric emptying in interferon-induced gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2012;57:1510-6
46. Stevens JE, Russo A, Maddox AF, et al. Effect of itopride on gastric emptying in long-standing diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:45-63
47. Bouras EF, Camilleri M, Burton DD, et al. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology* 2001;120:354-60
48. Mansi C, Borro P, Giacomini M, et al. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:561-9
49. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, et al. Chronic administration of levosulpiride and glycaemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1997;30:55-8
50. Janssen P, Harris S, Jones M, et al. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1382-91
51. Glare P, Miller J, Nikolova T, et al. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Interv Aging* 2011;6:243-59
52. Sawhney MS, Prakash C, Lustman PJ, Clouse RE. Tricyclic antidepressants for chronic vomiting in diabetic patients. *Dig Dis Sci* 2007;52:418-24
53. Lacy BE, Crowell MD, Schettler-Duncan A, et al. The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus. *Diabetes Care* 2004;27:2341-7
54. Arts J, van Gool S, Caenepel P, et al. Influence of intrapyloric botulinum toxin injection on gastric emptying and meal-related symptoms in gastroparesis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:661-7
55. Arts J, Holvoert I, Caenepel P, et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1251-8
56. Friedenbergh FK, Palit A, Parkjman HP, et al. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 2008;103:416-23
57. O'Grady GO, Egbuji JU, Du P, et al. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis. *World J Surg* 2009;33:1693-1701
58. McCallum RW, Snape W, Brody F, et al. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:947-54
59. McCallum RW, Lin Z, Forster J, et al. Gastric electrical stimulation improves outcomes of patients with gastroparesis for up to 10 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:314-9
60. Watkins PJ, Buxton-Thomas MS, Howard ER. Long-term outcome after gastrectomy for intractable diabetic gastroparesis. *Diabet Med* 2003;20:58-63
61. Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2122-9
62. Wang CP, Kao CH, Chen WK, et al. A single-blinded, randomized pilot study evaluating effects of electroacupuncture in diabetic patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *J Altern Complement Med* 2008;14:833-9
63. Wang I. Clinical observation on acupuncture treatment in 35 cases of diabetic gastroparesis. *J Tradit Chin Med* 2004;24:168-5
64. Pang B, Zhou Q, Li JL, et al. Treatment of refractory diabetic gastroparesis: Western medicine and traditional Chinese medicine therapies. *World J Gastroenterol* 2014;20:6504-14
65. Li JL, Li M, Pang B, et al. Combination of symptoms, syndrome and disease: treatment of refractory diabetic gastroparesis. *World J Gastroenterol* 2014;20:8674-80

¿Cuál es el papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la dispepsia en el 2015?

Dr. Ramón I. Carmona Sánchez, AGAF

Hospital Ángeles, Centro Médico del Potosí. San Luis Potosí, S.L.P.

LA DISPEPSIA

El término dispepsia se refiere a la presencia de malestar o dolor crónico y recurrente en la porción alta del abdomen (1). El malestar ha sido definido como una sensación negativa, no necesariamente dolorosa, que puede incorporar una variedad amplia de síntomas entre los que se incluyen molestia, distensión, saciedad temprana, plenitud tardía, eructos, náusea o vómito que pueden ser continuos o intermitentes (2). Este conjunto de síntomas puede presentarse como la manifestación de diversas enfermedades orgánicas, sistémicas o

metabólicas (*dispepsia orgánica*) o puede no tener una causa evidente (*dispepsia funcional*). Entonces la dispepsia abarca un grupo heterogéneo de enfermos cuyas manifestaciones clínicas pueden ser comunes pero causadas por mecanismos fisiopatológicos diferentes y por lo tanto, podrían requerir tratamientos diferenciados (3). La *dispepsia funcional* (DF) se diagnostica cuando otras enfermedades digestivas han sido excluidas y se han descartado lesiones ulcerosas, neoplásicas o esofagitis erosiva mediante endoscopia superior (4). La terminología referente a la dispepsia se muestra en la **Figura 1**.

FIGURA 1



La dispepsia es probablemente el síndrome digestivo más común en la población general (5). Un meta-análisis reciente que incluyó más de 100 informes y más de 300 mil sujetos demostró que la prevalencia informada de la *dispepsia no investigada* variaba de acuerdo al país entre 1.8 y 57%, y de acuerdo a la definición entre 16 y 22% (6). En México, la prevalencia de la dispepsia no investigada se ha informado entre el 4 y 10% en diversos estudios en población abierta (7-10). La prevalencia de la DF propiamente dicha a nivel global varía entre el 11 y 29% (11). Por esta razón es fácil entender que este trastorno genera un impacto económico significativo para la comunidad (12), pero a nivel individual también afecta en forma negativa la calidad de vida de los enfermos (10).

LA BACTERIA

El *Helicobacter pylori* (Hp) es un bacilo Gram-negativo flagelado que ha colonizado la mucosa gastroduodenal de los seres humanos durante los últimos diez mil años y es la causa de la infección crónica bacteriana más frecuente en nuestra especie (13). La prevalencia de la infección por Hp varía del 20% al 90% dependiendo de las condiciones de desarrollo e higiene de las diferentes comunidades (14). En México y otros países latinoamericanos con características sociodemográficas similares su prevalencia es muy elevada (15). Esta bacteria se asocia principalmente al desarrollo de úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*, por sus siglas en inglés) y su detección y erradicación han modificado dramáticamente la epidemiología de estas y otras enfermedades en las últimas décadas a nivel mundial (13,14).

LA PREVALENCIA DE *HELICOBACTER PYLORI* EN PACIENTES CON DISPEPSIA

La prevalencia informada de infección por Hp en pacientes con DF varía entre el 30 y 70% dependiendo de los métodos diagnósticos usados, los grupos poblacionales estudiados y sus factores de riesgo (16). Los estudios que han investigado este tema, incluyendo al mayor número de pa-

cientes y que se han publicado en el último lustro han informado una prevalencia que varía entre el 32% y 60.8% (17-21). Esta amplia variación se observa también en la dispepsia no investigada. En México se pueden comparar al menos dos trabajos que estudiaron grupos de pacientes con dispepsia no investigada con casi una década de diferencia entre ambos informes (22-23). El primero encontró una prevalencia de 66% y el más reciente informó una prevalencia de 46% usando en ambos estudios la prueba rápida de ureasa. De tal forma que el problema en la práctica diaria es que muchos pacientes con síntomas dispépticos cursan con infección por la bacteria sin mostrar lesiones de la mucosa gastroduodenal por lo que no es fácil establecer una relación causa-efecto. El reto es identificar a aquellos enfermos con dispepsia que pueden verse más beneficiados de erradicar al Hp.

PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN POR HP EN LA DF

Múltiples factores fisiopatológicos han sido involucrados en la dispepsia como alteraciones motoras y de la sensibilidad visceral, mayor producción de ácido, alergias e intolerancias alimentarias, factores psicológicos así como la inflamación causada por infecciones (24). De tal forma que el Hp puede causar los síntomas dispépticos por diferentes vías. Hasta el momento, existe evidencia de que la bacteria puede generar síntomas induciendo trastornos motores, modificando la hipersensibilidad visceral, causando alteraciones en la secreción del ácido, generando inflamación activa y persistente así como provocando cambios post-infecciosos en la mucosa gastroduodenal (25). El Hp incrementa la producción de gastrina y disminuye la somatostatina en la mucosa gástrica de la misma forma que disminuye los niveles de ghrelina tisular y plasmática. La ghrelina es un péptido que cumple una función importante en la regulación del apetito así como en la motilidad y en el control de la secreción del aparato digestivo. Se ha informado que las mujeres con dispepsia funcional tienen niveles séricos más bajos de ghrelina en ayuno y en el post-

prandio lo que correlaciona con la distensión y saciedad que las aqueja (26). Por otro lado, no existe evidencia consistente acerca de que el grado de inflamación correlacione con los síntomas dispépticos. Aunque la bacteria causa gastritis crónica en todos los casos no todos los sujetos infectados desarrollan síntomas, de la misma forma que la desaparición de la infiltración por polimorfonucleares luego de la erradicación no garantiza el alivio de los malestares. Al parecer, los linfocitos intraepiteliales pueden permanecer por meses o años posiblemente produciendo citoquinas de manera similar a lo que ocurre en el síndrome del intestino irritable (25). Otra similitud que la dispepsia guarda con el síndrome del intestino irritable es su aparición luego de cuadros infecciosos agudos.

Un meta-análisis recientemente publicado calculó que la gastroenteritis aguda se asocia a un riesgo 2.5 veces mayor de desarrollar dispepsia en comparación con controles en los 6 meses siguientes al cuadro infeccioso [OR 2.54 (95% CI = 1.76-3.65)] (27). El mismo estudio calculó que el riesgo de desarrollar síndrome de intestino irritable en 3.5 veces mayor [OR (3.51; 95% CI = 2.05-6.00)] en comparación con controles haciendo pensar que tanto la dispepsia como el síndrome del intestino irritable podrían representar diferentes aspectos de una misma enfermedad. Varios patógenos incluyendo *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* O157, *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia* y norovirus se han asociado con la presencia de dispepsia post-infecciosa y en este grupo de enfermos se ha identificado la infiltración por células enterocromafines y mastocitos en la mucosa antro-duodenal. La relevancia clínica de la infiltración duodenal por células inflamatorias ha quedado de manifiesto en un trabajo de Huerta-Iga y cols. (28) en el que se demostró alivio de los síntomas dispépticos luego de la administración de budesonida en enfermos con duodenitis linfocítica y eosinofílica.

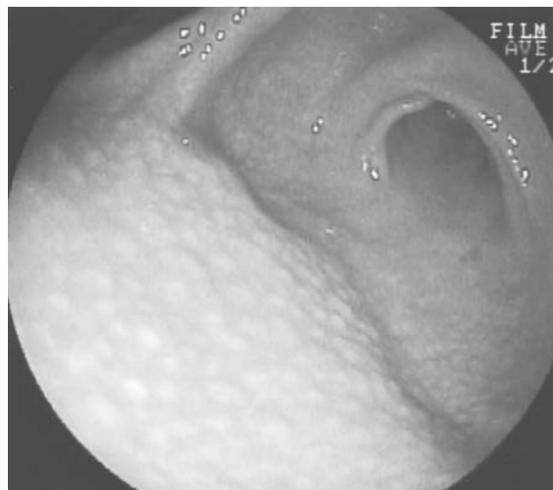
¿ES LA DISPEPSIA ASOCIADA A INFECCIÓN POR HP UN VERDADERO TRASTORNO FUNCIONAL?

Ante toda la evidencia de trastornos motores, secretores e inflamatorios causados por la bacteria en forma directa e indirecta, el término “funcional” ha sido puesto en duda en referencia a la dispepsia asociada a Hp (29). Si bien los pacientes con esta infección pueden manifestar síntomas sin presentar lesiones macroscópicas de la mucosa gastroduodenal, el requisito clave de los trastornos funcionales es la ausencia de enfermedades orgánicas, metabólicas o sistémicas que expliquen los malestares. Una notable excepción a esta regla es la infección por Hp que se incluye en la DF según los criterios de Roma III (30).

La bacteria causa gastritis crónica en el 100% de los casos, en algunos de ellos con una morfología distintiva (figura 2), y se encuentra estrechamente asociada al desarrollo de úlceras gástricas, úlceras duodenales, erosiones, atrofia e incluso cáncer. Pero independientemente de las alteraciones macroscópicas se ha demostrado infiltración por células inflamatorias con producción de niveles elevados de

FIGURA 2

Gastritis nodular antral asociada a infección por *Helicobacter pylori* en un paciente con dispepsia



citoquinas pro-inflamatorias y múltiples alteraciones en la función gástrica. Visto de esta forma sería entonces fácil separar la dispepsia asociada a infección por Hp de la dispepsia funcional. Sin embargo, el dilema persiste cuando observamos que muchos de los pacientes que logran erradicar la bacteria permanecen con dispepsia o logran mejoría hasta luego de un año del tratamiento “exitoso”, y que la modificación de los síntomas no guarda correlación con el grado de inflamación (25).

Es posible entonces que la dispepsia causada por Hp coexista con la dispepsia funcional en al menos un grupo de enfermos que podrían necesitar una estrategia de manejo diferente a los demás. Por esta razón se han hecho esfuerzos por encontrar características que distingan a la DF “pura” de la dispepsia asociada a Hp. Se ha encontrado que infección se asocia con mayor frecuencia al síndrome de distrés postprandial (32) y a la infiltración intraepitelial de linfocitos en el duodeno (31), pero se requieren más estudios para poder establecer una clara diferencia entre ambas entidades.

ARGUMENTOS A FAVOR DE ERRADICAR LA BACTERIA

Múltiples estudios han evaluado el beneficio potencial de eliminar el Hp en pacientes con DF y los resultados han sido controversiales, pero quizás la mejor forma de verlos en conjunto es a través de meta-análisis. Uno de los primeros meta-análisis que incluyó 12 estudios homogéneos con más de 2500 pacientes demostró que la erradicación de la bacteria lograba una ganancia terapéutica de apenas 8% luego de 12 meses de seguimiento, pero con un efecto estadísticamente significativo en la reducción de los síntomas en comparación con el grupo placebo, con un número necesario a tratar (NNT) de 17 (33). Una actualización de este estudio que incluyó 17 ensayos con más de 3500 pacientes mostraron que había un 10% de reducción del riesgo relativo de la dispepsia luego de la erradicación en comparación con placebo, con un NNT de 14 (34). Uno de los estudios más recientes al respecto demostró

respuesta completa o satisfactoria en 82% de los pacientes que lograron erradicación en comparación con 62.5% de aquellos con infección persistente luego de un año de seguimiento (35). El último consenso de Roma recomendó la erradicación de Hp en forma rutinaria en todos los pacientes infectados con DF diagnosticados mediante endoscopia digestiva alta (30).

LA ESTRATEGIA DE “PROBAR Y TRATAR” EN LA DISPEPSIA NO INVESTIGADA

Si eliminar la bacteria produce efectos benéficos en pacientes con DF y la mayor parte de los enfermos con dispepsia no investigada tienen DF, es válido pensar que podríamos beneficiar a muchos pacientes con dispepsia no investigada buscando y tratando la infección. La estrategia de erradicar la bacteria con base en el resultado de la prueba serológica en pacientes con dispepsia no investigada fue propuesta por primera vez a fines de la década de los noventa y ha sido una recomendación avalada por la Asociación Americana de Gastroenterología (36,37).

La principal fortaleza de esta conducta es que teóricamente puede curar a la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal, mejorar la sintomatología de aquellos enfermos con dispepsia funcional y modificar la historia natural de algunos sujetos infectados que eventualmente podrían desarrollar cáncer gástrico en el futuro. Pero la estrategia de “buscar y tratar” al Hp en este grupo de enfermos implica algunas consideraciones, desventajas y riesgos potenciales. Si se ha decidido aplicar esta estrategia se debe elegir en forma adecuada la prueba que se debe aplicar. Por obvias razones, las pruebas invasivas no son aplicables en este escenario por lo que, considerando su exactitud deben emplearse la detección de antígenos fecales o la prueba de aliento (38), pero la disponibilidad de estas pruebas en México es muy variable y su costo-efectividad no ha sido evaluado en nuestro país.

Otro problema que surge al “probar y tratar” es la posibilidad de pasar por alto otras lesiones no relacionadas con la bacteria.

La lesión no ulcerosa más comúnmente encontrada durante la endoscopia de pacientes con dispepsia es la esofagitis erosiva hasta en el 15% de los casos seguida del cáncer esofágico o gástrico en el 2% (39, 40). Aun cuando el riesgo de cualquier individuo de tener una neoplasia maligna sin presentar algún dato de alarma (pérdida de peso, datos de hemorragia, disfagia, etc.) es muy bajo, uno de cada cuatro sujetos con neoplasia del aparato digestivo alto no tiene datos de alarma al momento del diagnóstico (41). Así, la posibilidad de que alguna lesión grave pase desapercibida con esta estrategia es baja pero latente. También existe la preocupación de si la conducta de “probar y tratar” podría contribuir al desarrollo mayor resistencia bacteriana, ya que algunos estudios han demostrado que la resistencia aumenta notablemente después de administrar el tratamiento antimicrobiano y las tasas de erradicación han declinado con el paso del tiempo (42,43).

Varios estudios han evaluado la estrategia de “probar y tratar” la bacteria en pacientes jóvenes sin datos de alarma y luego de múltiples consideraciones se ha recomendado este abordaje por su costo-efectividad. Sin embargo, la evidencia que apoya esta conducta no es uniforme. Algunos estudios no han encontrado diferencias significativas en síntomas, calidad de vida y empleo de recursos médicos en el seguimiento a largo plazo al aplicar esta estrategia (44-46). De tal forma que mientras en países con baja prevalencia de la infección se sigue recomendando la estrategia de “probar y tratar” porque reduce el número de endoscopias, de visitas médicas, el uso de fármacos y por considerarla una medida costo-benéfica (25), en México donde la prevalencia de la infección es alta no contamos con evidencia que avale esta recomendación.

Antes de adoptar como propia una estrategia aceptada en países con condiciones diferentes al nuestro deberemos contar con estudios actualizados que nos permitan conocer la prevalencia de la infección, los patrones de resistencia, la efectividad de los tratamientos para las cepas prevalentes y los costos que implicaría para

nuestro sistema de salud. Es probable que los estudios que están por venir puedan identificar la clave epidemiológica o las características nos permitan estratificar a los enfermos que se verán beneficiados de erradicar a la bacteria. Por el momento, la estrategia de “probar y tratar” tiene su mayor apoyo en la idea de que el único Hp bueno es el Hp que ha sido eliminado (47).

ARGUMENTOS EN CONTRA DE ERRADICAR LA BACTERIA

La colonización por Hp se asocia a múltiples costos biológicos para el huésped pero, paradójicamente, no todos son negativos. Existe evidencia que apoya la posibilidad de que la infección por Hp puede conferir efectos benéficos al ser humano (48). Se ha encontrado una asociación inversa entre la presencia de Hp y el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico (49-51).

A pesar de lo anterior, la relación causa-efecto no se considera suficientemente firme y la decisión de erradicar la bacteria no se debe basar en el posible desarrollo posterior de ERGE (52, 53). Conforme la prevalencia de la infección por Hp ha disminuido, la incidencia de asma y trastornos alérgicos se ha incrementado (54). La hipótesis de que la colonización por Hp pueda conferir protección contra otros agentes infecciosos ha despertado interés (55). Algunos estudios han sugerido que el Hp ejerce un efecto protector contra diarreas infecciosas aunque dicha asociación no se ha encontrado en forma consistente (56,57).

Finalmente, existe un interés creciente sobre el efecto potencial de la presencia o ausencia del Hp sobre el metabolismo y el peso corporal una vez que se ha demostrado la influencia del Hp en la producción de ghrelina.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la dispepsia y la infección por Hp son padecimientos de alta prevalencia que coexisten en una elevada proporción de enfermos. La dispepsia tiene

múltiples factores fisiopatológicos, entre ellos a la bacteria que a su vez puede generar los síntomas dispépticos causando alteraciones inflamatorias, sensitivas, motoras y secretoras, al grado que el término “funcional” se ha puesto en duda estos casos. La erradicación de la bacteria en pacientes con DF confiere un efecto benéfico reconocido pero la respuesta habitualmente se observa a largo plazo y no en todos los enfermos, por lo que esta conducta se debe ponderar contra los costos y riesgos del tratamiento. Aun no es posible identificar con certeza aquellos enfermos que se verán beneficiados de la erradicación.

La recomendación de “probar y tratar” la infección en pacientes con dispepsia no investigada parece ser válida en otros países y ha demostrado ser una medida costo-efectiva, pero no está exenta de riesgos y elevados costos por lo que no puede ser adoptada en México hasta no contar con estudios suficientes que evalúen su aplicabilidad en nuestro medio. Es posible que algunas características propias de la bacteria y el huésped nos permitan aplicar esta medida de manera selectiva en algunos de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ford AC, Moayyedi P. Current guidelines for dyspepsia management. *Dig Dis* 2008; 26: 225-230.
2. Bielsa-Fernández MV, Aguilera-Carrera J, Manrique MA, y cols. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la dispepsia. Epidemiología, definición, clasificación. *Rev Gastroenterol Mex*. 2007; 72: 286-287.
3. Overland MK. Dyspepsia. *Med Clin North Am*. 2014; 98: 549-64.
4. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005; 129: 1756-80.
5. El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Alimen Pharmacol Ther* 2004; 19: 643-54.
6. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2014 Aug 21 [Epub ahead of print].
7. Schmulson M, Adeyemo M, Gutiérrez-Reyes G, et al. Differences in gastrointestinal symptoms according to gender in Rome II positive IBS and dyspepsia in a Latin American population. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 925-32.
8. Schmulson M, Ortíz O, Santiago-Lomeli M, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis*. 2006; 24 (3-4):342-7.
9. Lopez-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: A population-based study. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 606174.
10. Blanco-Vela CI, Amieva-Balmori M, Meixueiro-Daza A, y cols. Dispepsia funcional y su impacto en la calidad de vida en población abierta en México [abstract]. *Rev Gastroenterol Méx* 2014; 79 (supl 2): 20-21
11. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 2661-6.
12. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut* 2002; 50 (Suppl IV): iv10-iv12.
13. Hussain SA, Hamid S. Helicobacter pylori in humans: Where are we now? *Adv Biomed Res*. 2014; 3: 63.
14. Malferthenier P, Selgard M. Helicobacter infection and current clinical areas of contention. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26: 618-23.
15. Porras C, Nodora J, Sexton R, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control*. 2013; 24: 209-15.
16. Talley NJ, Quan C. Review article: Helicobacter pylori and nonulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Mar; 16 (Suppl 1):58-65.
17. Tanih NF, Okeleye BI, Ndip LM, et al. Helicobacter pylori prevalence in dyspeptic patients in the Eastern Cape province - race and disease status. *S Afr Med J*. 2010; 100: 734-7.
18. Alazmi WM, Siddique I, Alateeqi N, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection among new outpatients with dyspepsia in Kuwait. *BMC Gastroenterol*. 2010; 10: 14.
19. Olokoba AB, Apari E, Salawu FK, Nggada HA. Helicobacter pylori in dyspeptic Nigerians. *West Afr J Med*. 2013; 32: 277-80.
20. Sodhi JS, Javid G, Zargar SA, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and the effect of its eradication on symptoms of functional dyspepsia in Kashmir, India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28: 808-13.
21. Kim SE, Park HK, Kim N, et al. Prevalence and risk factors of functional dyspepsia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48:e12-8.
22. Carmona-Sánchez R, Navarro-Cano G. La prevalencia de infección por Helicobacter pylori en pacientes con esofagitis por reflujo gastroesofágico. Estudio de casos y controles. *Rev G Rev Gastroenterol Mex*. 2003; 68: 322-9.
23. Alarcón-Rivera G, Vázquez-Jiménez G, de la Cruz-Patiño E, y cols. Un análisis comparativo entre prueba de aliento, serología y prueba de ureasa rápida para la detección de infección por Helicobacter pylori en pacientes mexicanos con dispepsia no investigada. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011; 76: 322-9.
24. Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: 168-74.
25. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S, Annibale B, Vaira D. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 8957-63.
26. Cheung CK, Wu JC. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut Liver*. 2013; 7: 505-12.
27. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41: 177-88.
28. Huerta-Iga FM, Murguía-Bañuelo ME, Carmona-Sánchez RI, Huerta-de la Torre MF. Eficacia de la budesonida oral para el control de los síntomas y recuperación histológica en las duodenitis linfocítica y eosinofílica [abstract]. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79 (supl 2): 32.
29. Sugano K. Should we still subcategorize helicobacter pylori-associated dyspepsia as functional disease? *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17: 366-71.
30. Drossman DA. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. MacLean, VA: Degnon Associates, Inc., 2006.
31. Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. What is the difference between Helicobacter pylori-associated dyspepsia and functional dyspepsia? *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17: 124-30.
32. Fang YJ, Liou JM, Chen CC, et al. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut*. 2014 [Epub ahead of print]
33. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Sys Rev* 2005;(1):CD002096.
34. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, et al. WITHDRAWN: Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2):CD002096.
35. Kim SE, Park YS, Kim N, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013; 19: 233-43.
36. Loffeld RJLF, Stobberingh E, Flendrig JA, et al. Diagnostic value of an immunoassay to detect Campylobacter pylori antibodies in non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 1989; i: 1182-85.
37. Talley, NJ. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1753-55.
38. Talley, NJ. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1753-55.
39. Klausser AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, et al. What is behind dyspepsia?. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 147-54.
40. Heikkinen M, Pikkareinen P, Takala J, et al. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 519-23.
41. Franssen GAJ, Jansen MJR, Muris JW, Lahei RJF, Jansen JBMJ. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1045-52.
42. Marais A, Bilardo C, Cantel F, et al. Characterization of the genes rdxA and frxA involved in metronidazole resistance in Helicobacter pylori. *Res Microbiol* 2003; 154: 137-44.
43. Saad RJ, Chey WD. Treatment of Helicobacter pylori infection in 2006. *Gastroenterol Hepatol Annu Rev* 2006; 1: 30-5.
44. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 455-60.

45. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ* 2008; 336: 651-4.
46. Duggan AE, Elliott CA, Miller P, Hawkey CJ, Logan RFA. Clinical trial: a randomized trial for early endoscopy, Helicobacter pylori testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 55-68.
47. Gisbert JP, Calvet X. Helicobacter pylori “Test-and-Treat” strategy for management of dyspepsia: A comprehensive review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013 Mar 28; 4: e32.
48. Malnick SD, Melzer E, Attali M, Duek G, Yahav J. Helicobacter pylori: friend or foe? *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 8979-85.
49. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-7.
50. Vicari JJ, Peek RM, Flak GW, et al. The seroprevalence of cagA-positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 50-57.
51. Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2008; 1: 329-338.
52. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190-200.
53. Sobrino-Cossío S, Rivera-Ramos JF, Ayala-Aguilar G, y cols. III Consenso mexicano sobre Helicobacter pylori. *Epidemiología y fisiopatogenia. Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72: 323-7.
54. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthmatic epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226-35.
55. Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori in health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1863-73.
56. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Helicobacter pylori colonization and diarrhoeal illness: results of a populations-based cross-sectional study in adults. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 823-7.
57. Passaro DJ, Taylor DN, Meza R, Cabrera L, Gilman RH, Parsonet J. Acute Helicobacter pylori infection is followed by an increase in diarrheal disease among Peruvian children. *Pediatrics* 2001; 108: E87.

The Management of Functional Dyspepsia

Eamonn M. M. Quigley MD FRCP FACP FACG FRCPI

Division of Gastroenterology and Hepatology, Houston Methodist Hospital, Houston, Texas 77030, USA

equigley@tmhs.org

INTRODUCTION

While the term “dyspepsia” is widely used in the medical literature, it has been variably interpreted by clinicians and investigators alike. In the English language, it can be most readily translated as “indigestion”, a commonly used lay term which encompasses a multitude of upper abdominal and lower retrosternal ills. Therein lays the dilemma of dyspepsia: its very definition. This imprecision becomes even greater when one focuses on that subgroup currently defined as functional dyspepsia (FD) where an absence of objective endoscopic, radiological or pathological findings leaves the clinician dangling by the slim thread that is a symptom-based criterion. It should come as no surprise that FD has become a territory ravaged by pathophysiological confusion and therapeutic famine.

WHAT IS DYSPEPSIA?

In an era when the incidence of gastric cancer and peptic ulcer disease are decreasing, dyspepsia has achieved increasing prominence as a cause of upper gastrointestinal symptoms in the community worldwide (1).

Before we consider the management of dyspepsia it is critical that we know exactly what we are dealing with; what is dyspepsia? A critical assessment of the literature suggests, surprisingly, that robust clinical definitions for dyspepsia remain evasive and that this term and its various qualifiers have been interpreted differently by both physician and patient alike for years. Dyspepsia is a symptom or constellation of

symptoms, not a disease, and is, therefore, prey to all of the influences that the expression and interpretation of symptoms are subject to. Language, culture, age, race (2), psychological factors (3), past experiences, to mention but a few, will all influence what a patient says and how you, as their clinician, interprets them and translates their words into “medicalese”. Other factors influence the prevalence of dyspepsia: alcohol intake (4) cigarette smoking, intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs and socio-economic status (5) While body weight is associated with both GERD and dyspepsia, modest changes in body weight (up or down) to not appear to lead to additional symptoms (6). Many of these same factors, as well as the severity and frequency of symptoms, will determine the patient’s response to these symptoms and whether or not he, or she, decides to consult a physician (7).

Despite attempts by numerous committees and consensus groups to agree on a uniform definition, clinical trials continue to use different diagnostic terminology rendering the interpretation of data challenging. The Rome II committee defined functional dyspepsia as the presence of abdominal pain or discomfort centred in the epigastrium and present for at least 12 weeks over the last 12 months, which cannot be explained by upper gastrointestinal investigation (8). The more current Rome III definition (9) requires symptoms to be present for the last 3 months, with symptom onset at least 6 months before diagnosis. In a major shift in emphasis, it also proposed that functional dyspepsia comprises at least 2 distinct subgroups: the

postprandial distress syndrome, which features postprandial fullness and early satiety; and the epigastric pain syndrome, which features a more constant and less meal-related pain syndrome (9). Whether this approach has advanced the diagnosis of FD in secondary care has been questioned based on the results of in one large recent study (10).

Patients with prominent heartburn are excluded from both Rome definitions. The Rome committee contends that as heartburn and dyspepsia arise from separate organs, the esophagus and the stomach, respectively, these entities should be separated in clinical definitions (9). Such a clear separation is often impossible on clinical grounds given the overlap that exists between these disorders (11); however, it is clearly evident that dyspeptic patients with predominant heartburn are those most likely to respond to acid suppression, thereby, supporting the value of identifying the predominant symptom in a given patient (12). Currently we await the outcome of the deliberations of the Rome IV committees.

WHAT ARE YOU TREATING: ORGANIC OR FUNCTIONAL DYSPEPSIA?

A major challenge for the physician managing the dyspepsia sufferer is that, in dyspepsia, symptoms are poor predictors of pathology: Moayyedi and colleagues, for example, demonstrated that neither the clinical impression of a primary care physician or specialist or patient input into a computer model were of real value in distinguishing between organic and functional dyspepsia (13). Furthermore, traditional alarm symptoms have proven poorly predictive of malignancy (14).

Clinical trials conducted in patient populations with un-investigated dyspepsia (1) to be heterogeneous and may comprise some with GERD and peptic ulcers and others with functional dyspepsia. Thus, clarity of definition is mandatory: un-investigated dyspepsia needs to be clearly differentiated from functional dyspepsia and dyspepsia of organic causation (Figure 1). In their definition of functional dyspepsia (FD), the Rome III committee attempted to link symptom pattern with pathophysiology and treatment response (9). While previous attempts to subdivide dyspepsia into subgroups based on presumed pathophysiology floundered, the Rome III subdivision does appear to be clinically coherent (15) but has yet to translate into the delineation of FD subgroups that fit neatly into therapeutic categories (16).

ology and treatment response (9). While previous attempts to subdivide dyspepsia into subgroups based on presumed pathophysiology floundered, the Rome III subdivision does appear to be clinically coherent (15) but has yet to translate into the delineation of FD subgroups that fit neatly into therapeutic categories (16).

OVERLAP BETWEEN FD AND GERD

Clinical experience, as well as numerous prospective studies, attests to the frequency with which FD and GERD co-exist. The overlap between FD and GERD is greatest for those with non-erosive disease and especially so for those with functional heartburn (i.e. those in whom there is no evident association between symptoms and acid exposure) (11,17).

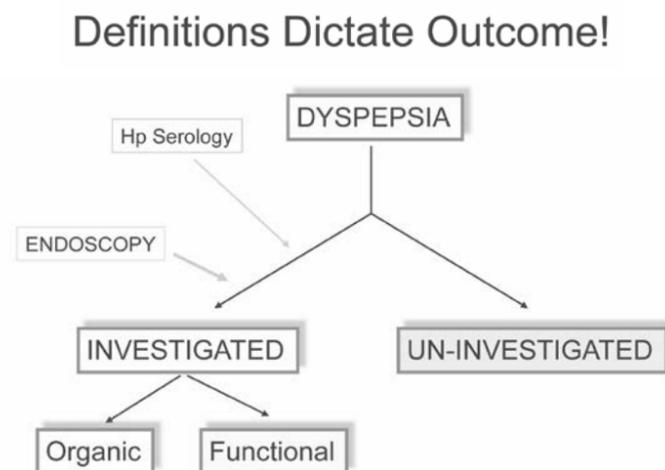
It is apparent that, irrespective of the definitions used, both functional dyspepsia and NERD are interrelated and commonly encountered conditions in the community that have an impact on quality of life equivalent to complicated GERD, and therefore warrant appropriate treatment and investigation.

Overlap with irritable bowel syndrome (IBS) is equally prevalent and may prove even more challenging to differentiate (18). Constipation delays gastric emptying and is commonly accompanied by upper gut symptoms; similarly, bowel symptoms are common in FD. Pain location is commonly used to differentiate between these disorders though the topography of pain location in IBS would suggest that here overlap is very likely. Furthermore when followed over time, patients with FD or IBS commonly switch symptomatology. Perhaps the time has come to jettison attempt to separate these disorders and instead, given the overlap that exists in symptoms between the two disorders and their sharing of an identical list of proposed pathophysiologicals, recognise IBS and FD as part of a spectrum.

In the patient with un-investigated dyspepsia, the clinician may choose from a number of management approaches: test for *Helicobacter pylori* and treat accordingly (the so called “test and treat” approach), proceed forthwith to endoscopy, or treat empirically with a proton pump inhibitor. In the Cochrane Collaboration Reviews on the pharmacological treatment for and the impact of *Helicobacter pylori* on dyspepsia, Moayyedi and colleagues considered the relative merits of each of these approaches in considerable detail and conclude, firstly, that PPI’s are effective in the treatment of dyspepsia and, secondly, that while early endoscopy and *Helicobacter pylori* testing may benefit some patients, this approach is not cost effective (20,21). More recent reviews support these views (22,23). In a head-to-head comparison of the two approaches, Ford and colleagues found that “test-and-treat” was more cost effective than prompt endoscopy, though the latter was marginally more likely to result in a cure (24). Clearly, several factors will influence the choice of approach in a given patient, including, age, gender as well as background prevalence of *Helicobacter pylori* positivity, peptic ulceration and gastric cancer. The impact of the prevalence of *Helicobacter pylori* was nicely demonstrated by Barton and colleagues who found that empiric proton pump inhibitor (PPI) therapy was the most cost effective approach among younger patients where infection was less likely, while a “test-and-treat” strategy was more effective among 60 year olds (25). Endoscopy was the least cost effective strategy across all age groups. In relation to endoscopy it is also important to note that, when formally tested the “reassurance value” of a negative endoscopy could not be demonstrated in patients with FD (26). In contrast, others found that a patient’s knowledge of their *Helicobacter pylori* status led to less recourse to health care services in the following year (27).

What of the management of the patient who is deemed to have functional dyspepsia? Here the options narrow further. Again we have the conclusions of an updated Cochrane Review to call upon. Of the vari-

Figure 1. In dyspepsia, definitions dictate clinical outcome. Thus uninvestigated dyspepsia will include patients who may harbor organic disorders such as peptic ulcer disease and GERD. Investigations such as testing for *Helicobacter pylori* (Hp) in primary care using serology or upper gastrointestinal endoscopy will ultimately separate organic from functional dyspepsia. The latter will be less amenable to therapeutic interventions such as proton pump inhibitor therapy.



DYSPEPSIA: MANAGEMENT STRATEGIES

What of the management of dyspepsia (19).

ous therapies evaluated, only prokinetics (relative risk reduction 33%, 95% confidence interval 18-45%) and PPI's (RRR 13%, 95% CI 4-20%) were judged to have a significant benefit (20,28). The benefits for all agents were, however, small and had, for the most part, been shown in short term studies only (28). Some of these prokinetic agents have been withdrawn and others have never been approved for use in the US.

The overlap between GERD and FD undoubtedly influences the response to PPI's given that the "overlap patient" most likely to respond to PPI therapy is the functional dyspepsia patient with heartburn. Similarly, a failure to exclude (or, perhaps the impossibility of excluding) all GERD patients from some FD studies may explain the response to PPI's in FD. Similarly, the benefits of PPI therapy in FD accrued only to those who were classified as "reflux-like" or "ulcer-like" and not to those who were "motility-like" (29). Just as the presence of GERD symptoms may predict PPI responsiveness, the prominence of IBS-type symptoms augurs failure (30). Overall, PPI's do work in dyspepsia, albeit in a minority of patients; for example, in a large population with heartburn, epigastric pain or both symptoms PPI therapy or a "test-and-treat" strategy were equally effective at one year in terms of symptom resolution, impact on quality of life and cost effectiveness (31). Unfortunately, an early response (i.e. one week) to PPI is not very predictive of long term outcome (32,33).

Given the relative ineffectiveness of PPI therapy in functional dyspepsia, as well as the reported prevalence of motor dysfunction in many of affected patients (34), efforts have continued to find a prokinetic or motility modulating agents that offer therapeutic benefit. Efforts also continue to find a fundic relaxing agent that not only relieves symptoms but has a favourable adverse event profile (35).

The benefits of identifying those FD patients who are *Helicobacter pylori* positive and proceeding to eradication have also been assessed in several studies and meta-analyses with conflicting results.

The confusing literature on this topic may be best summarised as demonstrating, at best, a small long-term (i.e. at 12 months) increase in cure rate among the eradicated but at the cost of testing and prescribing tripe therapy for a very large number of FD subjects who do not derive benefit (36). Other factors, such as a desire to prevent gastric cancer, may dictate strategies.

Many, based on their experience in IBS and on the frequent overlap between IBS and FD (especially among those who are not responders to PPI's), as well as some data, will try either an anti-depressant or an anxiolytic (37). A Cochrane review evaluated the impact of psychological interventions in FD and concluded that there was insufficient evidence to confirm their efficacy, despite reports of benefits for both psychotherapy and hypnotherapy in individual studies (38). A further Cochrane report failed to support a role for acupuncture (39).

It some come as no surprise in this climate of therapeutic nihilism that FD patients commonly resort to alternative remedies (40). These are not to be dismissed as some, such the herbal extract, STW 5, or Iberogast, has been shown to have modest efficacy in well conducted trials (41).

CONCLUSION

In summary, precise definitions are needed for dyspepsia and functional dyspepsia and future trials should include strict criteria to avoid unnecessary confusion. While therapeutic options for FD are currently limited, progress in the understanding of its pathophysiology may lead to the development of new effective therapeutic options (42).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2014 [epub ahead of print]
2. Minocha A, Wigington WC, Johnson WD. Detailed characterization of epidemiology of uninvestigated dyspepsia and its impact on quality of life among African-Americans as compared to Caucasians. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:336-42.
3. Geeraerts B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Gregory LJ, Aziz Q, Dupont P, Demyttenaere K, Janssens J, Tack J. Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans. *Gastroenterology*. 2005;129:1437-44.
4. Halder SL, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Influence of alcohol consumption on IBS and dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18:1001-8.
5. Wildner-Christensen M, Hansen JM, De Muckadell OB. Risk factors for dyspepsia in a general population: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cigarette smoking and unemployment are more important than *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:149-54.
6. Cremonini F, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and changes in body weight in a population-based cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18:987-94.
7. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Cook MB, Axon AT, Moayyedi P. Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:957-65.
8. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut*. 1999;45 Suppl 2:II37-II42.
9. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466-1479.
10. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. *Gastroenterology*. 2014;146:932-40.
11. Quigley EM, Lacy BE. Overlap of functional dyspepsia and GERD--diagnostic and treatment implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:175-86.
12. Veldhuyzen van Zanten SJO, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M, Thomson A, Bursley F, Blackshaw P, Frail D, Sinclair P, and for the Canadian Dyspepsia Working Group. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *CMAJ* 2000 162: 3-23.
13. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA*. 2006;295:1566-76.
14. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131:390-401.
15. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Do distinct dyspepsia subgroups exist in the community? A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1983-9.
16. Hsu YC, Liou JM, Yang TH, Hsu WL, Lin HJ, Wu HT, Lin JT, Wang HP, Wu MS. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? *J Gastroenterol* 2011;46:183-90.
17. Min BH, Huh KC, Jung HK, Yoon YH, Choi KD, Song KH, Keum B, Kim JW; Functional Dyspepsia Study Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in Korea: a population-based study using the Rome III criteria. *Dig Dis Sci*. 2014;59:2721-9.
18. Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, Hastrup PF, Larsen PV, Søndergaard J, Jarbøl DE. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:162-9.

19. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR 3rd, Bouras EP, DiBaise JK, El-Serag HB, Abraham BP, Howden CW, Moayyedi P, Prather C. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:3-15.
20. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;:CD001960.
21. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C, Forman D. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD002096.
22. Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE, Logan RF, Delaney BC. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* 'test and treat' compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:534-44.
23. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:168-74.
24. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF, McColl KE, Myres P, Delaney BC. *Helicobacter pylori* "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005;128:1838-44.
25. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, Delaney BC. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. *Med Decis Making.* 2008;28:44-55.
26. van Kerkhoven LA, van Rossum LG, van Oijen MG, Tan AC, Laheij RJ, Jansen JB. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy.* 2006;38:879-85.
27. Ford AC, Forman D, Nathan J, Crocombe WD, Axon AT, Moayyedi P. Clinical trial: knowledge of negative *Helicobacter pylori* status reduces subsequent dyspepsia-related resource use. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1267-75.
28. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, Tanaka S, Nishi N, Chayama K, Haruma K. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:304-10.
29. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Liu XG, Karlberg J, Wong BC. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:178-85.
30. Gwee KA, Hwang JE, Ho KY, Yeoh KG, Lum CF, Ang PK. In-practice predictors of response to proton pump inhibitor therapy in primary care patients with dyspepsia in an Asian population. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:134-8.
31. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, Logan RF, Ford AC, Elliott C, McNulty C, Wilson S, Hobbs FD. *Helicobacter pylori* test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ.* 2008;336:651-4.
32. Talley NJ, Vakil N, Lauritsen K, van Zanten SV, Flook N, Bolling-Sternevald E, Persson T, Björck E, Lind T; STARS I Study Group. Randomized-controlled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1-week trial of acid suppression predict symptom response? *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:673-82.
33. van Zanten SV, Flook N, Talley NJ, Vakil N, Lauritsen K, Bolling-Sternevald E, Persson T, Björck E, Svedberg LE; STARS II Study Group. One-week acid suppression trial in uninvestigated dyspepsia patients with epigastric pain or burning to predict response to 8 weeks' treatment with esomeprazole: a randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:665-72.
34. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut.* 2014;63:1972-8.
35. Zala AV, Walker MM, Talley NJ. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015;3:1-13.
36. Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter Pylori* "Test-and-Treat" Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2014;4:e32.
37. Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, Ohkusa T, Nagahara A, Kawabe M, Asaoka D, Izumi Y, Sato N. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol.* 2005;40:1036-42.
38. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD002301.
39. Lan L, Zeng F, Liu GJ, Ying L, Wu X, Liu M, Liang FR. Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008487.
40. Lahner E, Bellentani S, Bastiani RD, Tosetti C, Cicala M, Esposito G, Arullani P, Annibale B. A survey of pharmacological and nonpharmacological treatment of functional gastrointestinal disorders. *United European Gastroenterol J.* 2013;1:385-93.
41. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A, Maddox AF, Jones KL, Schemann M, Holtmann G, Feinle-Bisset C. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1276-83.
42. Camilleri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:187-94.

¿Ha cambiado la prevalencia de *Helicobacter pylori* en nuestro país y Latinoamérica?

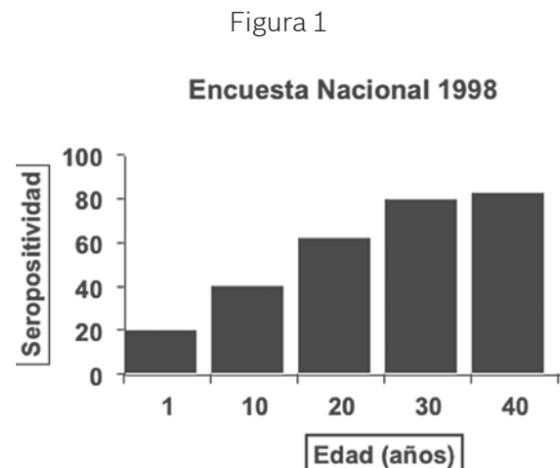
Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
Hospital General "Miguel Silva". Morelia, Mich.

La infección por *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) continúa siendo una de las más comunes en el ser humano. Se ha considerado que hasta la mitad de la población mundial puede tener colonización gástrica por esta bacteria gramnegativa, microaerofílica (1) a cuyas cepas más virulentas (CagA+), se ha relacionado con diversas patologías gastroduodenales como gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma gástrico tipo B (MALT) y a través de alteraciones crónicas como la atrofia y metaplasia, la posibilidad de desarrollar adenocarcinoma.

En el presente capítulo se revisan aspectos epidemiológicos y de prevalencia de la infección y patologías gastroduodenales asociadas a *H. Pylori*, tanto en México como en algunos países de Latinoamérica.

La prevalencia de *H. Pylori* varía dependiendo de estado socioeconómico, condiciones de higiene, carencia de agua potable y hacinamiento, por lo que su frecuencia es mayor en países en vías de desarrollo (70 a 90%) con adquisición de la infección en edades más tempranas de la vida, comparativamente con los países desarrollados (30 a 50%) (2).

En México, una encuesta nacional en población abierta (N=11,605) y utilizando como método de escrutinio la determinación de anticuerpos séricos, mostró una frecuencia global de 66%. La seropositividad se fue incrementando en relación directa con la edad, detectándose cifras mayores de 80% en sujetos mayores de 30 años (3). (Fig. 1)



Seropositividad a *H. Pylori* según edad.
Encuesta en 11,605 personas

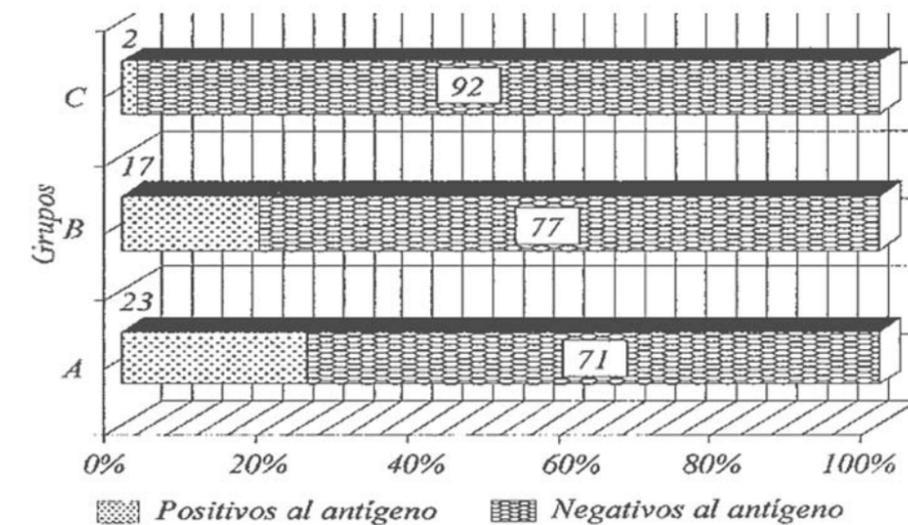
Un reporte de la Organización Mundial de Gastroenterología del año 2010 (4), informa la prevalencia mundial de infección por *H. Pylori* en la que incluyen algunos países de Centro y Sudamérica. En México, se informa prevalencia en niños entre 5 y 9 años de 43% y en adultos de 70 - 90%. En Guatemala 51% en niños de 5 a 10 años y 65% en adultos. La prevalencia en niños y adolescentes de Bolivia, Brasil y Chile varío de 30 a 54% y en adultos de 70 a 90%.

El área geográfica y las condiciones de higiene se han considerado fundamentales para la colonización gástrica por *H. Pylori* a temprana edad, en nuestro país y en especial en el estado de Puebla, Calva Rodríguez y cols (5) estudian a 282 niños de entre 6 y 13 años de edad, divididos en 3 grupos de 94 sujetos cada uno. El grupo A estuvo formado por niños de medio socioeconómico bajo de escuela en zona conurbada, marginal a servicios de atención sanitaria; en el

grupo B, niños provenientes de zona rural con nivel socioeconómico medio-bajo que acuden a escuela cercana a la ciudad de Puebla con acceso a servicios de atención sanitaria y el grupo C incluyó niños de nivel socioeconómico alto asistentes a escuela privada de la ciudad de Puebla. A todos se les realizó interrogatorio clínico para inves-

tigar síntomas, hábitos de alimentación y hacinamiento y servicios sanitarios en su domicilio. A cada participante se le tomó muestra de heces para determinación de antígenos de *H. Pylori*. Como era esperable, la prevalencia de antígeno en heces fue mayor en los grupos A y B (figura 2), comparativamente con el grupo C.

Figura 2



Prevalencia de antígenos para *H. Pylori*, por grupo estudiado

Las diferencias en la positividad del antígeno para *H. pylori* en heces obedecen a que los niños en los grupos A y B provenían de un medio socioeconómico medio-bajo con nutrición, condiciones sanitarias e higiene más deficientes que los niños del grupo C, incluso con la posibilidad de adquisición de la infección en edad más temprana.

Como se comentó al inicio, numerosos estudios han mostrado la relación existente entre infección por *H. Pylori* y algunas patologías gastroduodenales. En nuestro País, Zuñiga-Noriega y cols (6) estudiaron la presencia de la infección en biopsias durante procedimiento endoscópico de 527 pacientes sintomáticos, consecutivos, con edad promedio de 52 años (15-89 años). Encontraron una frecuencia global de infección de 50.9% y de acuerdo al diagnóstico establecido las frecuencias fueron:

58.3% en úlcera péptica; 51.3% en dispepsia funcional y 39.6% en cáncer gástrico.

En un trabajo de Bosques Padilla y cols (7), se analizó la utilidad de los métodos diagnósticos para infección por *H. Pylori* en 261 pacientes sintomáticos enviados a estudio endoscópico. La prevalencia global de infección fue de 67.8% y de los sujetos infectados el 50.8% tuvieron serología positiva para el antígeno CagA. De este grupo (HP CagA+), el 77.8% tenían úlcera péptica y 43.2% dispepsia funcional.

Se puede considerar que los reportes de prevalencia de *H. Pylori* en otros países de Centro y Sudamérica no difieren mucho de las estadísticas mexicanas. Gómez NA y cols (8) realizaron un estudio para determinar la prevalencia de anticuerpos IgG contra *H. Pylori* en 257 niños de diferentes

áreas geográficas de Ecuador con edad promedio de 8.3 años (6m a 15 a) y reportan una prevalencia global de 63%, de este porcentaje casi las dos terceras partes correspondían a región serrana, con menor nivel socioeconómico y mayores carencias sanitarias. La sero- prevalencia fue mayor entre los 0 y 5 años de edad (77%) disminuyendo gradualmente a 47% en el grupo de 8 a 13 años.

En Colombia, Campuzano M G y cols (9) realizaron un estudio epidemiológico observacional transversal, para evaluar presencia de infección por *H. Pylori* mediante prueba de aliento con Urea marcada con carbono 13 y su relación con factores de riesgo y síntomas gastroduodenales. Se invitó a participar de manera voluntaria a 1,500 médicos de Medellín, Colombia, de los cuales 342 respondieron para ser incluidos en el estudio. Se encontró una prevalencia global de 77.2% y de los positivos a la prueba 78.4% fueron hombres y 72.6% mujeres. Del total de participantes, 183 (53.5%) tenían historia de al menos un episodio sugestivo de enfermedad péptica y de estos, 141(77%) tuvieron prueba de aliento positiva y 42(23%) fueron negativos.

Ramírez Ramos y cols (10) en Perú, realizan una revisión retrospectiva para evaluar la prevalencia de infección por *H. Pylori* diagnosticada en biopsias durante procedimiento endoscópico en 1815 sujetos, entre los años 1985 y 2002. Se reportan por separado los porcentajes en diferentes etapas: 1985: 83.3%; 1990: 75.1%; 1996: 65.6% y 2002: 58.7%. Estos datos muestran una tendencia a la reducción progresiva en la prevalencia de *H. Pylori* en Perú, durante dos décadas y reportan una reducción concomitante en la frecuencia de lesiones gastro- duodenales asociadas a la infección (úlceras pépticas, lesiones premalignas y cáncer gástrico).

Finalmente, estadísticas obtenidas del 3er. Consenso Brasileño sobre *Helicobacter Pylori* (11) reportan una prevalencia elevada de infección, principalmente en residentes de zonas urbanas y rurales con condiciones de vida precarias, alcanzan-

do hasta 70% en niños de 5 años y hasta 80 años en individuos mayores de 20 años.

Treinta años de estudio de la infección por *H. Pylori* han permitido conocer aspectos epidemiológicos importantes, incluidos factores de riesgo, formas de infección, prevalencias regionales de la misma y de enfermedades gastro-duodenales relacionadas.

La infección habitualmente se adquiere en la infancia y muy probablemente los individuos infectados a más temprana edad con cepas que expresan factores de virulencia ya conocidos y en huésped susceptible, corresponderán al 20-30% que desarrollan alguna de las patologías asociadas a *H. Pylori* (Gastritis activas, Úlcera, Linfoma MALT o adenocarcinoma).

En México, Centroamérica y Sudamérica, considerados la mayoría como países en desarrollo, con importantes áreas de marginación y deficientes servicios sanitarios, la prevalencia es alta, tanto en niños como en adultos. Los consensos y grupos de trabajo para evaluar este problema de salud, recomiendan de manera sistemática realizar medidas tendientes a que los grupos marginados en las diferentes comunidades de países emergentes tengan acceso a educación, agua potable y servicios sanitarios eficientes, lo que a futuro puede disminuir los índices de infección por *H. Pylori*.

Contestar la pregunta motivo de este capítulo, de manera categórica es difícil, debido a que no hay estudios específicos y con suficiente peso metodológico para evaluar cambios reales en la frecuencia de *H. Pylori* en esta región geográfica, sin embargo reportes aislados, experiencias personales, conocimiento de las formas de adquisición y mejoras en sistemas sanitarios de algunos países de Latinoamérica hacen suponer reducción en índices de Infección.

Considero que en el futuro deben hacerse esfuerzos para realizar estudios bien diseñados y de colaboración entre las instancias médicas y gubernamentales del país interesadas en este tema, para conocer el estado actual de la prevalencia de *H. Pylori*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suerbaum S et al. Helicobacter Pylori infection. N Engl J Med 2002;347:1175-86
2. Barddhan PK. Epidemiological features of Helicobacter pylori infection in developing countries. Clin Infect Dis 1997; 25: 973-78
3. Torres J et al. A Community based seroepidemiologic study of Helicobacter Pylori in Mexico. J Infec Dis 1998;178:1089-94
4. Hunt R.H et al. Guías Prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: Helicobacter Pylori en los Países en desarrollo. Gastroenterol Latinoam 2010; 21(2): 165-181.
5. Calva Rodriguez R et al. Prevalencia de Helicobacter Pylori en tres poblaciones de niños de la Ciudad de Puebla, México y sus factores de riesgo. Rev Gastroenterol Mex 2006;71(4):440-445.
6. Zúñiga-Noriega JR, Bosques-Padilla FJ, Pérez-Pérez GI, Tijerina-Menchaca R, Flores-Gutiérrez JP, Maldonado-Garza HJ, et al. Diagnostic utility of invasive tests and serology for the diagnosis of Helicobacterpylori infection in different clinical presentations. Arch Med Res 2006; 37:123-8.
7. Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Pérez-Pérez GI, Flores-Gutiérrez P, Garza-González E. Comparison of Helicobacter pylori prevalence in symptomatic patients in Northeastern Mexico with the rest of the Country. Arch Med Res 2003; 34: 60-63.
8. Gómez NA et al. Seroprevalencia de Helicobacter Pylori en la población infantil ecuatoriana. Rev Gastroenterol Perú 2004;24(2):230-233.
9. Campuzano MG et al. Prevalencia de la Infección por Helicobacter Pylori en Médicos de Medellín, Colombia. Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37(2): 99-103
10. Ramírez Ramos A et al. Helicobacter Pylori en Perú: Cambios en en el tiempo en su prevalencia y relación con la patología Gastroduodenal. Rev Gastroenterol Perú 2003;23(1):11-15.
11. Coelho et al. 3rd Bazilian Consensus on Helicobacter Pylori. Arq Gastroenterol 2013; 50(2): 81-91.

Cómo tratar *Helicobacter pylori* en el 2015

Dra. Alejandra Noble Lugo

Hospital Español de México. México, D. F.

FACTORES QUE DETERMINAN EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* depende de la combinación de una serie de antibióticos y de agentes inhibidores de la acidez gástrica (tradicionalmente inhibidores de la bomba de protones). Los antibióticos más utilizados en los esquemas de erradicación del *H. pylori* son: amoxicilina, claritromicina, nitroimidazoles (metronidazol o tinidazol), compuestos con bismuto, levofloxacino, tetraciclina y rifabutina.¹

Existen diversos factores que influyen en las tasas de éxito de un esquema terapéutico determinado, incluyendo: apego al tratamiento, el patrón local de resistencia al antibiótico, uso personal previo de antibióticos, grado de acidez gástrica e incluso el genotipo del paciente (polimorfismo de *CYP2C19*). También la duración del tratamiento ha mostrado ser un factor determinante en el éxito del mismo en el caso de algunos de los esquemas utilizados, pero no es el caso para todas las combinaciones de antibióticos.¹⁻⁴

Apego al tratamiento

Debido a que el esquema de erradicación requiere de la administración de varios fármacos y múltiples dosis de cada uno de ellos, la educación del paciente es básica para lograr adecuado apego. Se debe enfatizar en la importancia de tomar todas las dosis de los medicamentos con la finalidad de disminuir la posibilidad de fallas al tratamiento. La aparición de efectos secundarios puede ser un factor que lleve a irregularidad en la toma de los medica-

mentos o suspensión de los mismos. Es importante informar al paciente sobre los posibles efectos secundarios de los medicamentos lo cual disminuye la posibilidad de abandono del tratamiento. El uso de algunos probióticos (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp* y *Bacillus spp*) y prebióticos (lactoferrina, glicomacropéptido) ha mostrado resultados prometedores como tratamiento coadyuvante para mejorar la tolerancia, disminuir efectos secundarios y en algunos estudios se reporta que mejoran las tasas de erradicación. Se debe seleccionar el esquema más corto y menos complejo posible con la finalidad de facilitar el cumplimiento por parte del paciente.^{1,2,3,5-10}

Inhibición de acidez gástrica

El inhibidor de la bomba de protones (IBP) juega un papel relevante en el efecto de inhibición del ácido gástrico y en la erradicación del *H. pylori*. Los IBP tienen un efecto antimicrobiano directo. Debido a que éstos son metabolizados en el hígado por el citocromo P450, su efecto farmacológico dependerá del genotipo *CYP2C19* del individuo.^{1,2,3} Los pacientes que son metabolizadores lentos tienen mayores tasas de respuesta al tratamiento ya que tendrán mayor efecto farmacológico del IBP. Por el contrario, en Latinoamérica el genotipo de metabolizadores rápidos es común por lo que disminuye el efecto farmacológico del IBP.¹¹ El porcentaje de erradicación está directamente relacionado con el porcentaje de tiempo de pH gástrico >4 (lo cual a su vez depende de la frecuencia de la dosis de IBP y del genotipo del paciente). Se ha establecido que el

uso de dosis altas de IBP (dosis estándar dos veces al día) aumenta la eficacia del tratamiento.^{1,2,3}

Selección de antibióticos

En relación con los antibióticos, la dosis y frecuencia requeridas depende de si su eficacia es dependiente del tiempo o de la concentración. En el caso de la amoxicilina (tiempo-dependiente), es más importante prolongar el tiempo con concentración plasmática por arriba de la concentración mínima inhibitoria (MIC) mientras que los antibióticos concentración-dependientes (claritromicina, metronidazol, tinidazol, levofloxacino) tienen efecto directamente proporcional a su concentración plasmática.¹

La resistencia del *H. pylori* a los diferentes antibióticos es un factor que determina el éxito de un esquema terapéutico. La prevalencia de la resistencia de *Helicobacter pylori* varía dependiendo del área geográfica y se relaciona con los patrones de consumo de antibióticos en la población general en un sitio en particular. Por este motivo la combinación de antibióticos se debe elegir de acuerdo con los patrones de resistencia locales.^{1,2,12}

Adicionalmente a la resistencia local, la evidencia sugiere que el uso personal previo de antibióticos también es un factor importante de resistencia a ellos. La exposición previa del paciente a metronidazol o macrólidos disminuye la tasa de éxito del tratamiento cuando se utilizan estos compuestos.⁶

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La resistencia a antibióticos frecuentemente se debe a la exposición previa a los mismos ya sea como parte del tratamiento contra *H. pylori* o como exposición por otras infecciones previas no relacionadas.¹³ A nivel mundial, las tasas de resistencia de *H. pylori* a los diversos antibióticos se han incrementado de manera sustancial y constituyen el principal factor de fallas terapéuticas, pero es particularmente significativo para el caso de la claritromicina y el metronidazol. La resistencia a cualquiera de estos dos antibióticos o a ambos afecta

significativamente la efectividad de los esquemas terapéuticos que los contienen.¹ De Francesco y colaboradores realizaron una revisión sistemática¹² que incluye estudios realizados a nivel mundial. Los autores encontraron una tasa de resistencia de 17.2% para claritromicina, 26.7% para metronidazol, 11.2% para amoxicilina, 16.2% para levofloxacino, 5.9% para tetraciclina, 1.4% para rifabutina y 9.6% para múltiples antibióticos. Cuando se realiza un subanálisis incluyendo únicamente al continente de América, las tasas fueron 29.3% para claritromicina, 44.1% para metronidazol, 2.2% para amoxicilina, 2.7% para tetraciclina y 15% para múltiples antibióticos. Un estudio realizado en México por Torres y colaboradores¹⁴ que incluyó población pediátrica y adultos, reportó 80% de resistencia a metronidazol, 24% a claritromicina, 18% a amoxicilina y 17.9% resistencia mixta a claritromicina y metronidazol. En el año 2014 se publicó una revisión sistemática de la resistencia a antibióticos en Latinoamérica en la cual Camargo y colaboradores determinaron las siguientes prevalencias de resistencia primaria: 12% a claritromicina, 53% a metronidazol, 4% a amoxicilina, 6% a tetraciclina, 3% a furazolidona, 15% a fluoroquinolonas y 8% resistencia dual a claritromicina y metronidazol¹¹.

Es importante destacar que numerosos estudios han reportado un problema adicional que es la coexistencia en un mismo paciente de diferentes cepas de *H. pylori* que determinan un patrón mixto de resistencia/susceptibilidad a un determinado antibiótico. Además se ha reportado la presencia de *Helicobacter pylori* heterorresistente en biopsias de sitios distintos del estómago en 34% de los individuos con resistencia secundaria, por lo que pudiera ser necesario realizar pruebas de susceptibilidad para los distintos sitios de toma de biopsia.¹⁵⁻¹⁸

Métodos para determinar resistencia

Existen mutaciones genéticas en *H. pylori* que pueden generar resistencia a un antibiótico en particular. A continuación se presentan las mutaciones específicas y su relevancia clínica^{1,3,19}:

Amoxicilina: La prevalencia de la resistencia a amoxicilina es baja. Su principal mecanismo de resistencia está dado por una mutación puntal en el gen *pbp1A* o por cambios en las propiedades de la proteína de unión a la penicilina y reducción de permeabilidad de membrana.^{1,3,19}

Tetraciclina: Tiene tasas de resistencia extremadamente bajas y con poco impacto clínico. El mecanismo de resistencia está dado por mutaciones en el gen 16S rRNA.¹⁹

Metronidazol: Las mutaciones en los genes *rdxA*, *frxA* y *fdxB* son responsables de los mecanismos de resistencia al antibiótico. Su prevalencia es elevada y clínicamente relevante en Latinoamérica y específicamente en México. En algunos casos esta resistencia puede ser solventada utilizando dosis mayores del medicamento y añadiendo un inhibidor de la acidez gástrica potente.^{1,3,11,14,19}

Claritromicina: El mayor factor de riesgo para esta resistencia es el uso previo de macrólidos. A nivel mundial la prevalencia de cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina se encuentra en aumento y su impacto clínico es muy significativo. La resistencia a este antibiótico se atribuye a mutaciones puntuales en el dominio V del gen 23S rRNA. Debido a que la resistencia a claritromicina es absoluta, los pacientes que presentan una falla al tratamiento con claritromicina ya no deben someterse a un esquema que contenga este antibiótico.^{1,2,3,13,19}

Levofloxacin: La resistencia a quinolonas se debe a una mutación puntal en el gen *gyrA* de la DNA girasa y va en aumento a nivel mundial.^{1,3,19}

Rifabutina: Las mutaciones en el gen *rpoB* generan resistencia a este antibiótico. Su prevalencia es extremadamente rara pero es relevante ya que pudiera generar fallas en el tratamiento de infecciones por *Mycobacteria* como consecuencia.^{1,3,19}

La resistencia a antibióticos puede ser detectada de manera directa realizando cultivo bacteriano y antibiograma. Esto permite que el tratamiento pueda ser hecho

a la medida basado en la susceptibilidad antimicrobiana específica. El más reciente Consenso de Maastricht recomienda pruebas para determinar la resistencia, especialmente en casos de falla al tratamiento (particularmente después de la segunda falla) con el fin de seleccionar la combinación antibiótica más adecuada.² La utilidad de la recomendación de esta opción de tratamiento dirigido no ha sido suficientemente confirmada en la práctica clínica ya que el cultivo presenta una serie de limitaciones. El cultivo es un método invasivo y caro que no se encuentra fácilmente disponible. Adicionalmente la sensibilidad del cultivo bacteriano no es del 100% por lo cual no es posible conocer la sensibilidad antibiótica en todos los casos. Incluso esta información no garantiza una eficacia de erradicación del 100% debido a que la correlación entre la sensibilidad *in vitro* e *in vivo* no es perfecta. Por estos motivos no parece que realizar sistemáticamente cultivo bacteriano después de una primera falla al tratamiento sea necesario en la práctica clínica.^{2,3,5,20-22}

Como alternativa al cultivo, la identificación de *H. pylori* y de sus mutaciones asociadas a resistencia a antibióticos puede realizarse de manera indirecta a través de pruebas moleculares de amplificación de DNA por PCR directo en tiempo real o ELISA para detección en heces, sangre o saliva; también se puede realizar hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) utilizando biopsias gástricas incluidas en parafina.^{2,3,5,7,18,20,23,24}

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

La eficacia de los esquemas terapéuticos para la erradicación de *H. pylori* se dividen según la tasa de erradicación lograda en: excelente (95-100%), bueno (90-95%), aceptable (85-89%), pobre (80-85%) e inaceptable ($\leq 80\%$). Las recomendaciones de tratamiento para *Helicobacter pylori* está determinado en las guías clínicas de acuerdo con los patrones locales de resistencia a antibióticos. No se puede por lo tanto generalizar en las recomendaciones de tratamientos de primera línea, segun-

da línea, tercera línea y rescate ya que no existe uniformidad en los patrones de resistencia. Cuando sea posible la selección de esquema se debe basar en la susceptibilidad antibiótica (lo cual permite eficacia terapéutica $>90\%$). En los casos en los que este abordaje no sea posible, la mejor opción terapéutica continua siendo la elección empírica de antibióticos según los patrones de resistencia locales.^{1,5,7,20} La selección de un esquema de tratamiento se deberá guiar por estas resistencias, dividiendo a los pacientes en cuatro escenarios clínicos posibles: 1) sin resistencia a claritromicina ni metronidazol, 2) resistencia a claritromicina, 3) resistencia a metronidazol y 4) doble resistencia a claritromicina y metronidazol.²⁵

En la **Tabla 1** se presentan los esquemas de erradicación más utilizados a nivel mundial, así como sus tasas de éxito, limitaciones y utilidad.^{1,2,5,7,10,12,13,15,20,22,25-30}

Puntos a considerar en la selección de esquema terapéutico

- En los pacientes en quienes se considere baja la posibilidad de resistencia a claritromicina y a metronidazol, se podrá utilizar como tratamiento de primera línea el triple esquema convencional (IBP + claritromicina + amoxicilina) con una tasa de erradicación esperada de 94-97%. En el caso de resistencia aislada a metronidazol, la tasa esperada de erradicación es de 94%. En el caso de resistencia a claritromicina o resistencia dual a claritromicina y metronidazol, la posibilidad de erradicación es de tan solo 20-50%. Su utilidad se considera cada vez más limitada.²⁵

- El esquema triple convencional con claritromicina no debe emplearse en sitios con resistencia a claritromicina $>15\%$ ya que en este contexto tiene una tasa de éxito inaceptablemente baja.²

- Debido a que la resistencia a claritromicina es absoluta, una vez que ha fallado la erradicación utilizando un esquema terapéutico que la incluyera, no deberá intentarse ningún tratamiento de rescate que la contenga.¹³

- El tratamiento triple con metronidazol y amoxicilina (IBP + amoxicilina + metro-

nidazol) debe ser utilizado solamente en poblaciones seleccionadas en países en vías de desarrollo debido a que solo se recomienda cuando la resistencia a metronidazol es menor del 15%. En México su empleo no se considera apropiado debido a la elevada resistencia a metronidazol.^{14,25}

- En general se deberá evitar el esquema triple que combina claritromicina y metronidazol (IBP + claritromicina + metronidazol). Esto se debe a que sus tasas de éxito no son buenas o excelentes en la mayoría de los países. Además, una vez que el paciente presenta falla a este esquema, se considera que tiene una doble resistencia a claritromicina y metronidazol por lo que los esquemas de rescate son limitados.^{21,22} Únicamente se considera esta opción como apropiada en pacientes alérgicos a penicilina y con intolerancia al esquema cuádruple con bismuto y que no sean candidatos a tratamiento con levofloxacin. De otra manera se preferirá el empleo de tratamiento cuádruple con bismuto (IBP + bismuto + tetraciclina + metronidazol) o triple con levofloxacin y metronidazol (IBP + metronidazol + levofloxacin).

- En las regiones con altas tasas de resistencia a claritromicina y en donde adicionalmente la resistencia a metronidazol sea un factor a considerar, si se decide dar tratamiento cuádruple con bismuto (IBP + bismuto + tetraciclina + metronidazol), se prefiere utilizar esquemas de 10 o 14 días ya que se sabe que ello puede mejorar la respuesta.^{21,22}

- La terapia secuencial estándar por 10 días puede utilizarse en sujetos sin resistencia a claritromicina ni metronidazol (erradicación 95%), pero no se recomienda en casos de resistencia a claritromicina (éxito de 80%), metronidazol (éxito de 75%) ni resistencia dual (erradicación $<20\%$). El esquema de 14 días es útil cuando no hay resistencia a claritromicina ni a metronidazol (éxito 98%), debe usarse con cautela en cepas resistentes a claritromicina (erradicación 88%) y no se recomienda en resistencia a metronidazol (éxito 75%) ni en resistencia dual (erradicación $<20\%$).²⁵

- La terapia concomitante por 14 días presenta excelentes tasas de erradicación en pacientes sin resistencia a claritromicina ni metronidazol, así como en el caso de resistencias aisladas a cualquiera de los dos fármacos (97%); sin embargo en los casos de resistencia dual la tasa de erradicación es inaceptablemente baja (<50%).²⁵

- En el caso de levofloxacino, se prefiere que los esquemas que contengan dicho antibiótico se utilicen como terapia de segunda línea debido a que las tasas de resistencia van rápidamente en aumento, por lo que se busca preservar su utilidad. En el caso de la triple terapia con levofloxacino (IBP + levofloxacino + amoxicilina) se han visto mejores resultados con tratamientos de 14 días en comparación con los de 7 y 10 días.²²

- La terapia dual a altas dosis (IBP con amoxicilina, ambos a dosis altas de 4 veces al día) presenta alta variabilidad en sus resultados. Por este motivo se deberá considerar únicamente en casos seleccionados y en esquemas largos de 14 días. En este esquema tanto la dosis como la frecuencia de la misma determinan el éxito del mismo. Se utiliza IBP a dosis convencionales o a dosis doble cada 6 horas y además amoxicilina 750mg o 1 gramo cada 6 horas.^{1,25}

- La furazolidona solamente se encuentra disponible en algunos países pero es un antimicrobiano muy efectivo y con bajas tasas de resistencia. Es un inhibidor de la monoaminoxidasa por lo cual tiene múltiples interacciones con alimentos y medicamentos. Por este motivo los efectos secundarios son relativamente frecuentes y se debe brindar educación al paciente para evitar interacciones riesgosas.²⁵

- El tratamiento con rifabutina debe de considerarse únicamente en los casos multirresistentes y con varios esquemas de tratamiento fallido. A pesar de su efectividad, es un medicamento costoso. Los pacientes pueden presentar efectos secundarios graves como leucopenia y trombocitopenia. Adicionalmente, el empleo

indiscriminado de este esquema terapéutico podría generar la aparición de cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* con el consiguiente impacto negativo en la salud pública.^{15,21,25}

- Es importante comentar que en los esquemas de tratamiento en los que se recomienda levofloxacino, no se han observado resultados comparables con otras quinolonas como ciprofloxacino. Lo mismo ocurre en el caso de la tetraciclina donde el uso de doxiciclina no ha mostrado de manera consistente una respuesta comparable.

CONCLUSIONES

La erradicación de *Helicobacter pylori* es importante debido a su alta prevalencia y a su implicación en enfermedades gastro-duodenales. La meta del tratamiento debe ser curar a todos los pacientes con tratamientos que logren al menos 90% de erradicación y preferentemente más de 95%, con la menor proporción de pacientes que requieran repetir tratamiento. La prescripción basada en patrones de susceptibilidad local es la alternativa más atractiva. La alta prevalencia de la infección por *H. pylori* contribuye a la aparición de resistencia a antibióticos lo cual hace que las tasas de éxito de los esquemas de erradicación descendan rápidamente. Por ello se debe hacer un uso cuidadoso de los antibióticos actualmente disponibles y evitar prescribir esquemas arbitrarios. Por este motivo se determinan los patrones de resistencia locales y una vigilancia continua de los mismos ya que se trata de un proceso dinámico y rápidamente evolutivo. La mayor disponibilidad y menor costo de las pruebas moleculares para detección de resistencia a antibióticos y la farmacogenómica como guías de la selección de fármacos para erradicación podría ser en el futuro como parte fundamental de la terapia del *Helicobacter pylori*. El uso de probióticos pudiera brindar efectos aditivos o sinérgicos contra la bacteria, pero este abordaje requiere más estudios. El reto es poder diseñar esquemas efectivos, de bajo costo y con el menor número de efectos colaterales que permitan un buen apego al tratamiento.^{1,7,12,20}

Tabla 1. ESQUEMAS DE ERRADICACIÓN PARA *HELICOBACTER PYLORI*^{1,2,5,7,10,12,13,15,20,22,25-30}

	TERAPIA	ESQUEMA	DÍAS	UTILIDAD CLÍNICA	LIMITACIÓN
INICIALES TERAPIAS	TRIPLE CONVENCIONAL 10 días y 14 días	IBP 1x2 CLARITRO 500mg 1x2 AMOXI 1g.1x2	7-14	Primera línea en baja resistencia a claritromicina (< 15%) Se prefiere 10 o 14 días.	Evitar en resistencia CLARITRO >15% por lo que su utilidad es cada vez más limitada.
	TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO / METRO	IBP 1x2 METRO 500mg 1x3 TETRA 500mg 1x4 BISM 120 o 525mg 1x4	10-14	Primera línea en alergia a penicilina si hay baja resistencia a Metronidazol Segunda línea en fallas a tratamiento con Claritromicina o Secuencial	Tratamiento (complejo) Alta frecuencia de efectos secundarios Bismuto no autorizado en algunos países
	SECUENCIAL ESTÁNDAR	1BP 1X2 + AMOXI 1g. 1X2 por 5-7 días seguido por IBP 1x2 + CLARITRO 500mg 1x2 + METRO/ TINI 500mg 1x2 por 5-7 días	10-14	Primera línea en alta resistencia a claritromicina (>15%) Se prefiere 14 días	Evitar en resistencia doble a CLARITRO y METRO >5% Tratamiento complejo Cada vez más resistencias
	CONCOMITANTE O CUÁDRUPLE SIN BISMUTO	1BP 1X2 AMOXI 1g. 1X2 CLARITRO 500mg 1x2 METRO/ TINI 500mg 1x2	10-14	Primera línea en alta resistencia a claritromicina (>15%)	Evitar en resistencia doble a CLARITRO y METRO >15%
TERAPIAS DE RESCATE	TRIPLE MODIFICADA (LEVO)	IBP 1x2 LEVO 250mg 1x2 o 500mg1x1 o 500mg 1x2 AMOXI 1g.1x2	7-14	Tratamiento de segunda línea Solo se recomienda esquema de 14 días; evitar 7 y 10 días (<80 y <90% erradicación)	Evitar en resistencia a LEVO >13%
	TRIPLE CON LEVO / CLARITRO	IBP 1x2 LEVO 250mg 1x2 o 500mg1x1 o 500mg 1x2 CLARITRO 500mg 1x2	14	Rescate en alérgicos a penicilina	Evitar en resistencia CLARITRO >15%
	SECUENCIAL MODIFICADA (LEVO)	1BP 1X2 + AMOXI 1g. 1X2 por 5 días seguido por IBP 1x2 + LEVO 250-500mg 1x2 + METRO/ TINI 500mg 1x2 por 5 días	10	Primera línea en alta resistencia a claritromicina (>15%) Segunda línea en resistencia dual Claritromicina y Metronidazol	Evitar en resistencia a LEVO >20% Tratamiento complejo
	HÍBRIDA (SECUENCIAL-CONCOMITANTE)	1BP 1X2 + AMOXI 1g. 1X2 por 7días seguido por IBP 1x2 + AMOXI 1g. 1X2 + CLARITRO 500mg 1x2 + METRO/ TINI 500mg 1x2 por 7días	14	Segunda línea Buena opción para resistencia aislada de Claritromicina o Metronidazol Opción en baja resistencia dual a Claritromicina y Metronidazol	Evitar en resistencia doble a CLARITRO y METRO >9% Tratamiento complejo
	CUÁDRUPLE CON BISMUTO / LEVO	IBP 1x2 AMOXI 500mg 1x2 LEVO 500mg 1x2 BISM 300mg 1x2	10-14	Tratamiento de segunda línea	Evitar en resistencia a LEVO >25%
	TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO / FURAZOLIDONA	IBP 1x2 FURAZOLIDONA 200mg 1x2 TETRACICLINA 1g. 1x2 BISM 300mg 1x2	14	Tratamiento de rescate (tercera línea)	Furazolidona no disponible en algunos países Efectos secundarios
	DUAL IBP AMOXICILINA A DOSIS ALTAS	IBP 1x4 o 2x4 AMOXI 750mg-1g 1x4	14	Como alternativa de rescate en casos de tasas elevadas de resistencia mixta a Claritro, Metro, Levo	Tasas de éxito muy variables
	TERAPIA TRIPLE CON RIFABUTINA	IBP 1x2 AMOXI 1g. 1x2 RIFABUTINA 150 o 300mg 1x2	10-14	Tratamiento de rescate en fallas múltiples (Cuarta línea) Preferible Rifabutina 150mg 1x2 Ideal 10 -12 días.	Alta frecuencia de efectos secundarios (mielotoxicidad) y favorece resistencia de <i>Mycobacteria</i>
TERAPIA TRIPLE CON RIFABUTINA Y LEVO	IBP 1x2 LEVO 500mg 1x2 RIFABUTINA 150 o 300mg 1x2	10	Tratamiento de rescate en fallas múltiples (Cuarta línea) si hay alergia a penicilina Preferible Rifabutina 150mg 1x2	Alta frecuencia de efectos secundarios y favorece resistencia de <i>Mycobacteria</i>	

IBP Inhibidor de bomba de protones a dosis convencionales CLARITRO Claritromicina METRO Metronidazol TINI Tinidazol
AMOXI Amoxicilina LEVO Levofloxacino BISM Bismuto TETRA Tetraciclina

De las referencias 1,2,5,7,10,12,13,15,20,22,25-30.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 5283-5293.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61: 646-664.
3. Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
4. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication (Review). *The Cochrane Library* 2013.
5. Federico A, Gravina AG, Miranda A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection: Which regimen first? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 665-672.
6. Bhaskar CJY. *Helicobacter pylori* eradication – an update on the latest therapies. *Australian Family Physician* 2014; 43: 301-305.
7. Manfredi M, Bizzarri B, Manzali E, et al. Which Treatment in *Helicobacter pylori* Infection? *Clin Exp Pharmacol*. 2013; 3: 139.
8. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter* 2012; 17: 254-263.
9. Cremoni F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744-2749.
10. O'Connor A, Vaira D, Gisbert JP, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2014. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1): 38-45.
11. Camargo MC, García A, Riquelme A, et al. *The Problem of Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics: A Systematic Review in Latin America. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 485-495.
12. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* Antibiotic Resistance: a Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010; 19: 409-414.
13. Cutler AF, Chey WD. Treatment of Resistant Strains of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology & Endoscopy News*. 2005: 33-36.
14. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Pérez-Pérez M, et al. Increasing Multidrug Resistance in *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Children and Adults in Mexico. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 2677-2680.
15. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209-221.
16. Matsuoka M, Yoshida Y, Hayakawa K, et al. Simultaneous colonisation of *Helicobacter pylori* with and without mutations in the 23S rRNA gene in patients with no history of clarithromycin exposure. *Gut* 1999; 45: 503-507.
17. Kim JJ, Kim JG, Kwon DH. Mixed-infection of antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* isolates in a single patient and underestimation of antimicrobial susceptibility testing. *Helicobacter* 2003; 8: 202-206.
18. Noguchi N, Rimbara E, Kato A, et al. Detection of mixed clarithromycin-resistant and -susceptible *Helicobacter pylori* using nested PCR and direct sequencing of DNA extracted from faeces. *J Med Microbiol*. 2007; 56:1174-80.
19. Megraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004; 53: 1374-1384.
20. Talebi BAA. Therapy of *Helicobacter pylori*: Present Medley and Future Prospective. *Biomed Res Int*. 2014;2014:124607. doi: 10.1155/2014/124607.
21. Gisbert JP. Tratamientos de rescate ante el fracaso erradicador de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34: 89-99.
22. Gisbert JP. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection 2012. *Res Pract*. 2012; 2012: 974594. doi: 10.1155/2012/974594
23. Can F, Yilmaz Z, Demirbilek M, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and determination of clarithromycin resistance by fluorescence in situ hybridization from formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsy specimens *Can J Microbiol*. 2005; 51:569-73.
24. Posteraro P, Branca G, Sanguinetti M, et al. Rapid detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* using a PCR-based denaturing HPLC assay. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57:71-78
25. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* Therapy: Evidence-Based Medicine Rather Than Medicine-Based Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:177-86.
26. Sierra F, Forero JD, Rey M. Tratamiento ideal del *Helicobacter pylori*: una revisión sistemática. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 28-49.
27. Martínez N, Garapati K, Randall C. Management of *Helicobacter pylori* Infection. *J Trop Dis*. 2014; 2:129.
28. Arias Nuñez MC. Tratamiento de rescate de la infección por *Helicobacter pylori*. *Galicia Clin*. 2008; 69: 15-19.
29. Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013; 347: f4587.
30. Lui KSH, Hung IFN, Seto WKW, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. *Gut* 2014; 63: 1410-1415.

En el 2015 ¿debemos preocuparnos por el *Helicobacter pylori* en México?

Dr. Juan Vicente Alejandro Loya y

Dr. Francisco J. Bosques Padilla

Servicio de Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna.

Hospital Universitario Dr. José E. González. UANL. Monterrey NL México

La identificación del *Helicobacter pylori* como uno de los factores causales más importantes del cáncer gástrico y su erradicación han logrado reducir la incidencia del mismo. En México el cáncer gástrico ocupa la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y la quinta en mujeres y la tasa de infección por *Helicobacter pylori* ocurre aun en más del 50 % de la población adulta.

Sabemos que el cáncer gástrico se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. Para poder reducir su carga socioeconómica, es importante identificar y gestionar al grupo de pacientes considerados de alto riesgo para el desarrollo de un cáncer gástrico. En esta revisión se describen los factores de riesgo generales y se definen las características del grupo de alto riesgo para el cáncer gástrico.

Se discuten las estrategias para la gestión eficaz de los pacientes para prevenir y detectar en forma precoz el cáncer gástrico. La gastritis atrófica (AG) y metaplasia intestinal (MI) son los factores de riesgo más importantes para el cáncer gástrico.

Por lo tanto, la selección de los individuos con gastritis atrófica y metaplasia puede ser una estrategia clave para la prevención y/o detección precoz del cáncer gástrico. Aunque se han probado que la evaluación endoscópica mediante tecnologías sofisticadas como la banda estrecha, así como la determinación en suero del pepsinógeno-gastrina, las pruebas serológicas para *Helicobacter pylori* y la determinación del Trefoil factor 3, no existe todavía la prueba estándar para seleccionar con precisión a

los individuos con gastritis atrófica y metaplasia intestinal.

Además, sigue siendo incierto si la erradicación de *Helicobacter pylori* revierte o previene la progresión de la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal. Aunque se espera que la vigilancia endoscópica en pacientes de alto riesgo llegue a ser beneficiosa, se necesitan más estudios prospectivos en poblaciones grandes para determinar el intervalo óptimo de vigilancia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico sigue representando una elevada carga global en el cuidado de la salud y en ausencia de estrategias implementadas para su detección precoz, la enfermedad sigue teniendo un pronóstico sombrío. Los pacientes que presentan manifestaciones clínicas de cáncer gástrico tienen opciones limitadas para lograr su curación. Por lo tanto, la detección temprana y la prevención juegan un papel clave en la lucha contra el cáncer gástrico. Los métodos serológicos tienen el potencial de detectar un grupo de pacientes con alto riesgo de padecer cáncer gástrico y requieren un seguimiento muy estricto mediante la valoración clínica y endoscópica. En los últimos años se han generado más datos que apoyan a la erradicación del *Helicobacter pylori* como una estrategia eficaz para prevenir el desarrollo del cáncer gástrico.

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer gástrico (CG) se ubica como el segundo tipo de cáncer más frecuente en

todo el mundo, con alrededor de un millón de casos nuevos diagnósticos cada año. A pesar de que tenemos una mejor comprensión de la carcinogénesis gástrica y del esfuerzo en las estrategias de prevención, la tasa de supervivencia a 5 años es de sólo un 10-15 % en los pacientes con enfermedad avanzada [1]. Por lo tanto, la prevención, el diagnóstico precoz y la cirugía siguen siendo los componentes fundamentales en la lucha contra este padecimiento [2].

El cáncer tiene origen multifactorial y su desarrollo depende de la interacción de los genes del organismo con el medio ambiente. Aun cuando existen cánceres de tipo hereditario, en los que la genética del paciente es el principal determinante de su desarrollo, la mayor parte de las tumores son del tipo esporádico, esto es, se origina a partir de cambios genéticos somáticos que ocurren de "novo" promovidos por la exposición a carcinógenos ambientales, como los agentes infecciosos, que contribuyen con el 25% de todas las neoplasias. Una característica común en la infección por agentes oncogénicos virales y bacterianos es su proclividad a establecerse como infecciones que pueden durar toda la vida en el individuo afectado. La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) ocurre casi siempre en la infancia y las primeras manifestaciones tumorales se presentan después de los 50 años de edad. Este tipo de infecciones persistentes desencadena reacciones inflamatorias crónicas, en las cuales el sistema inmune logra confinar la infección a un número limitado de células, si bien no es efectivo en grado suficiente para erradicarlas del organismo.

Esta respuesta inflamatoria crónica provoca un daño significativo y constante al órgano infectado, que puede propiciar la aparición del cáncer. La relación infección-inflamación-cáncer se comprende mejor en el cáncer gástrico, que resulta de la infección por el Hp. Este patógeno estimula a las células del epitelio gástrico para secretar IL-8, un quimio-atrayente de leucocitos que infiltra el tejido infectado de manera persistente, también se observan concentraciones elevadas de citocinas in-

flamatorias que promueven la pérdida de la homeostasia local debido a la alteración de la proliferación y la apoptosis celular.

Aunque la incidencia de cáncer gástrico difiere entre los continentes, la infección por Hp es el factor de riesgo más importante en todas las áreas geográficas además de que conlleva el mismo riesgo para ambos tipos histológicos de cáncer gástrico, el intestinal y el tipo difuso (3). Varios estudios realizados recientemente han generado evidencia de que la erradicación de la bacteria es una de las estrategias preventivas más prometedoras en la lucha contra el cáncer gástrico.

Además, las pruebas serológicas como marcadores de detección de cambios pre-neoplásicos de la mucosa gástrica tienen el potencial para la detección temprana de los cambios de la mucosa gástrica con incremento del riesgo de cáncer gástrico o para identificar a los pacientes que están en alto riesgo y que requieren un estrecho seguimiento clínico.

TAMIZAJE Y FACTORES DE RIESGO

El cribado poblacional representa probablemente la mejor opción para la prevención primaria del cáncer gástrico.

DEFINICIÓN DE GRUPO DE ALTO RIESGO

Los múltiples factores de riesgo identificados difieren para el cáncer gástrico. La gastritis atrófica y la metaplasia aumentan el riesgo de cáncer gástrico de manera exponencial, por lo tanto, podríamos definir a los individuos con gastritis atrófica y la metaplasia como un grupo de alto riesgo de cáncer gástrico [4].

Sin embargo, existen diferencias en la incidencia entre las poblaciones estudiadas, principalmente atribuible a diferencias en el estatus del CagA en el Hp y a factores alimentarios. Durante las últimas décadas, la detección serológica se ha implementado en países con alto riesgo de cáncer gástrico, como Japón, donde vemos prevalencias relativamente altas de este padecimiento. La infección por Hp y

la consiguiente gastritis atrófica son consideradas como los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico [5].

Para predecir el riesgo del desarrollo de cáncer gástrico y el diagnóstico de gastritis atrófica, en los últimos años se han implementado pruebas serológicas con la combinación de los niveles séricos del pepsinógeno y la gastrina en conjunto con los anticuerpos dirigidos contra el Hp con resultados interesantes [6,7].

Un estudio reciente confirmó la utilidad de la determinación de la combinación de anticuerpos serológicos contra Hp de tipo IgG, así como la medición de pepsinogeno en suero para identificar los grupos de alto riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico. No obstante, el mismo grupo también comparó la prueba de pepsinogeno con la serie gastroduodenal y demostró que la prueba serológica por sí sola no fue adecuada para el cribado de cáncer gástrico [8].

Por otro lado, Miki et al. analizaron y llevaron estudios con resultados a largo plazo para la detección del cáncer gástrico mediante la determinación del pepsinogeno en una muestra poblacional de 101.892 individuos asintomáticos (edad promedio de 48,7 años). Se detectaron 125 pacientes con cáncer gástrico, lo que representa una tasa de detección favorable con esta prueba. Sorprendentemente, el 80 % de los casos diagnósticos de cáncer fueron en etapa temprana [9,10].

En otro estudio de tipo cohorte prospectivo con un período de seguimiento de 15 años llevado a cabo en China, una proporción baja de pepsinogeno permitió identificar a los sujetos con un mayor riesgo de padecer cáncer gástrico. El aspecto más interesante de este estudio es que se detectó un aumento de riesgos similares tanto de adenocarcinoma gástrico localizados en el cardias o fuera de esta localización [11].

En cuanto a otros factores que pueden aumentar en forma adicional el riesgo de carcinoma gástrico, Yamaji et al., demostró

que la edad, el alcohol y fumar aumentan el riesgo en los sujetos con atrofia.

Se debe advertir acerca del límite inferior de la determinación del pepsinogeno como marcador precoz de etapas tempranas del carcinoma gástrico de tipo difuso, ya que por lo general no se producen alteraciones preneoplásicas [12].

En conclusión, la combinación de infección por Hp y gastritis atrófica determinado por examen serológico es de gran valor para predecir el riesgo de presentar cáncer gástrico y podría ser adecuado para la detección temprana en la población general en regiones de alto riesgo.

¿ES POSIBLE QUE CON LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*, SE PUEDE PREVENIR EL CÁNCER GÁSTRICO?

Pues podemos afirmar que si se puede prevenir el cáncer gástrico mediante la erradicación de Hp [14,15]. Sin embargo, algunos estudios aún no han mostrado beneficios consistentes, en este punto es atribuible al hecho de que el efecto y el consiguiente riesgo de desarrollar cáncer gástrico dependen del grado, pero sobre todo del alcance de los cambios pre-neoplásicas (atrofia gástrica y metaplasia intestinal) en el momento del empleo de la terapia de erradicación [16].

Este ha sido un punto de crítica y de discusión acerca de si la prevención eficaz tiene un impacto importante sobre la incidencia del cáncer gástrico, teoría que fue abordada en el estudio que realizó Fukase et al., que demostró que incluso después de la resección endoscópica de etapas tempranas de displasias gástrica, la recurrencia de cáncer gástrico se reduce significativamente por la erradicación de Hp [17].

Sin embargo, el momento óptimo en el que se debe llevar a cabo la erradicación de Hp sigue siendo controvertido. En otro estudio realizado por Wu et al., encontró en una cohorte de 80.255 pacientes, que si da tratamiento de manera óptima, rápida y oportuna para la erradicación de

Hp, esto es, inmediatamente después de diagnosticar una úlcera péptica, disminuye significativamente el riesgo de padecer cáncer gástrico de manera eficaz. En comparación con la población general, los pacientes que recibieron inmediatamente el tratamiento de manera eficaz para erradicar al Hp no tenían riesgo de cáncer gástrico, con una diferencia significativa [19].

Un interesante debate fue provocado por el artículo de De Vries et al., que informó de dos casos de desarrollo de cáncer gástrico con 4 y 14 años después de la erradicación de *H. pylori*. Estos pacientes presentan al inicio del estudio una úlcera gástrica y cambios preneoplásicos. Esto demuestra que la erradicación no impide el cáncer gástrico en todos los casos, especialmente en aquellos que ya estén presentes cambios preneoplásicos. El informe indica además que se debe realizar un estudio endoscópico de seguimiento y vigilancia de manera obligatoria en los pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer gástrico, incluso después de una exitosa erradicación del Hp [20-22].

Con base en el proceso multifactorial de la carcinogénesis gástrica e incluyendo los polimorfismos genéticos del huésped, los determinantes de virulencia del Hp y los factores ambientales, deben ser estudiadas nuevas herramientas de diagnóstico para obtener información sobre el riesgo específico de un paciente [23]. En un interesante estudio de Yanaoka et al., de Japón, los individuos con un alto riesgo de desarrollar carcinoma gástrico fueron identificados por la determinación del pepsinogeno y el riesgo después de la terapia de erradicación se relaciona con la presencia de atrofia de manera extensa [24]. En conclusión, la erradicación del Hp previene el desarrollo de cáncer gástrico.

Actualmente se está desarrollando una vacuna profiláctica como prevención primaria, especialmente con la intención de la vacunación infantil, lo que representaría una estrategia ideal para erradicar al Hp y así evitar el cáncer gástrico. Desde un punto de vista socioeconómico, el uso de una vacuna profiláctica es rentable, y

el desarrollo de la vacuna es deseable, especialmente teniendo en cuenta la disminución de las tasas de erradicación utilizando diferentes regímenes de antibióticos [25,26].

Manejo del cáncer gástrico en el grupo de pacientes de alto riesgo.

En la actualidad, no existen guías clínicas unificadas de manera global en cuanto a la definición y gestión de los grupos de alto riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico. Sin embargo, teniendo en cuenta que las lesiones precancerosas tienen el mayor riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico entre otros muchos factores de riesgo, podríamos definir a los individuos con gastritis atrófica y metaplasia como de alto riesgo y que predisponen al cáncer gástrico. [27]

Estos individuos podrían gestionarse principalmente en dos estrategias:

- Revertir estas lesiones pre-malignas utilizando un método como la eliminación del Hp o al menos para detener la progresión de estas lesiones hacia un cáncer gástrico.
- Diagnosticar el cáncer gástrico de manera temprana en este grupo de alto riesgo. Ambas cuestiones tienen un alto impacto clínico en el pronóstico de los pacientes.

¿LA ERRADICACIÓN DEL *HELICOBACTER PYLORI* PREVIENE LA APARICIÓN DEL CÁNCER GÁSTRICO DE FORMA PRIMARIA?

La hipótesis de que la erradicación de Hp es eficaz para evitar la aparición del cáncer gástrico como manera preventiva se originó a partir de estudios epidemiológicos y de intervención realizados en animales. A partir de entonces, se reportaron los estudios observacionales en humanos. Sin embargo, hay muchas controversias sobre los resultados de los ensayos clínicos controlados aleatorizados con respecto a una asociación entre la erradicación del Hp y el desarrollo del cáncer gástrico. (28)

Papel de la erradicación de *Helicobacter pylori* en la población en general.

Un trabajo que ha generado evidencia y controversia al respecto fue el realizado por Wong BC et al., (32) en una cohorte de la provincia de Fujian en China en la que se tomó a una muestra de 1630 portadores asintomáticos de Hp y que se asignaron al azar a erradicación del Hp o placebo y demostró que no había una reducción en la incidencia de cáncer gástrico, sin embargo, en el seguimiento de 7.5 años ninguno de los pacientes sin lesiones pre-cancerosas desarrollo una neoplasia y si se observaron 6 casos en el grupo placebo, donde se detectaron 6 casos ($p=0.02$) [29].

Varios años más tarde, se llevó a cabo un meta-análisis donde se valoró la relación del Hp con seis ensayos clínico controlados aleatorizados de tratamiento de erradicación en comparación con aquellos que no recibían ningún tratamiento seropositivo al Hp y el riesgo de cáncer gástrico, así como lesiones premalignas. Los autores concluyen que la erradicación del Hp disminuye el riesgo relativo de cáncer gástrico de 0,65 (IC 95 % de 0,43-0,98). Sin embargo, en este meta-análisis, se incluyó a pacientes que recibieron "resección endoscópica submucosa" para el tratamiento oportuno del cáncer gástrico en etapa temprana.

El estudio más reciente acerca de la erradicación del Hp en población general es de Taiwan (30). Se comparó la incidencia de cáncer gástrico entre aproximadamente 5.000 pacientes infectados durante 30 años y que recibieron terapia de erradicación (2004-2008) y la población antes de la quimio prevención (1995-2003). La eficacia del tratamiento de erradicación en la reducción de la incidencia de cáncer gástrico fue del 25% (RR 0,753; IC del 95 %, 0,37-1,52). Estos resultados han generado interés mundial.

¿Qué sucede con la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con gastritis atrófica y metaplasia?

Las guías clínicas de Asia [31-33] y Europa [34] recomiendan la erradicación del Hp en pacientes con gastritis atrófica [35,36] y metaplasia [37]. Ha habido varios infor-

mes que muestran que la erradicación puede revertir el curso clínico de la gastritis atrófica y la metaplasia, pero sobre todo lo más significativo es que la erradicación del Hp es eficaz en disminuir la progresión de la metaplasia.

Los resultados de un meta-análisis que incluyó ocho estudios que evaluaron los efectos a largo plazo de la erradicación del Hp en la histología gástrica, mostró que la erradicación podría mejorar el curso clínico de la atrofia gástrica, pero no fue capaz de revertir la metaplasia [38]. En estudios realizados en Taiwan, la erradicación del Hp condujo a una reducción significativa en la atrofia gástrica pero no logro disminuir la metaplasia, en forma significativa, resultados que son semejantes a el meta-análisis mencionada anteriormente. Además en el ensayo clínico controlado aleatorizado de Wong et al., mostró que la erradicación disminuye el cáncer gástrico sólo en los pacientes sin lesiones. Estos resultados implican que la erradicación del Hp podría ser ineficaz en las personas con alto riesgo de cáncer gástrico. Otra manera de enfocarnos sería acerca de la infección por Hp en las personas más jóvenes antes del desarrollo de lesiones premalignas, lo que podría ser más eficaz en la prevención del cáncer gástrico [29]. De hecho, desde el año 2013, los japoneses a través de su Seguro Nacional de Salud amplió la cobertura del seguro médico enfocándose en la erradicación de Hp para todos los pacientes con gastritis crónica [39].

Un estudio retrospectivo de Japón informó que la erradicación del Hp en pacientes sometidos a resección endoscópica reduce la incidencia del cáncer gástrico metacrónico [40]. Fukase et al. [41], informó que el riesgo de un carcinoma gástrico metacrónico fue 0,35 (IC 95 %, 0,16-0,78; $p = 0,009$) en el grupo donde se erradico al Hp en comparación con el grupo control Hp positivo con cáncer gástrico y que se sometieron a la resección endoscópica. Esto sirvió como la base para recomendar la erradicación del Hp en pacientes que son sometidos a resección endoscópica del cáncer gástrico en Japón [32].

La vigilancia para la detección temprana del cáncer gástrico

El examen para la detección precoz del cáncer gástrico puede ser dividido para la población general y para la vigilancia de las personas de alto riesgo. Actualmente se realiza screening para la detección del cáncer gástrico en Asia principalmente en Corea, Japón, e Isla de Matsu de Taiwan. Corea y Japón han estado llevando a cabo la detección del cáncer gástrico en cada individuo a partir de los 40 años de edad [42-43].

En la isla de Matsu, la vigilancia endoscópica se realiza sólo en los individuos con resultados positivos de anticuerpos tipo IgG para Hp, y la determinación del pepsinogeno sérico [44]. Las Guías Clínicas de Asia y el Pacífico acerca de la prevención del cáncer gástrico no sugieren un programa unificado y sólo recomienda continuar la vigilancia en base a los lineamientos nacionales, como los programas antes mencionados. En Japón desde 1960, el cribado para el cáncer gástrico se ha realizado utilizando la fluoroscopia con bario que se inició con los estudios de Miyagi. Desde 1983, la detección del cáncer gástrico se introdujo para todos los residentes de 40 años de edad o más [42]. Debemos mencionar que la incidencia de las etapas tempranas del cáncer gástrico en Japón es del 40%, y que la incidencia en Europa es de tan sólo el 15%, estas cifras apoyan el screening poblacional para la detección precoz del cáncer gástrico [45].

En Corea, desde 1999, el Instituto Nacional del Cáncer realiza a su población la esofagogastroduodenoscopia superior o serie gastroduodenal, cada dos años en las personas de más de 40 años de edad. El efecto de un screening poblacional del cáncer gástrico debe ser probada en última instancia por la reducción de la tasa de mortalidad para cáncer gástrico [46]. En un estudio de cohortes históricas que comparó el riesgo relativo de muerte por cáncer gástrico en 2192 participantes examinados por endoscopia superior y 9571 que no fueron examinados en Japón, [47] el riesgo relativo de muerte para cáncer

gástrico en los siguientes 10 años en el grupo estudiado fue de 0,35 (IC del 95%, 0,14 a 0,86). Sin embargo, se requiere de estudios de seguimiento a largo plazo [48].

Además, muy pocos estudios han abordado el intervalo óptimo para la detección endoscópica de cáncer gástrico. En un estudio en el que el screening fue basado en la población utilizando la endoscopia superior que se realizó dos veces en un intervalo de 5 años en China, la mortalidad por cáncer gástrico no fue diferente del riesgo esperado.

Por el contrario, en el estudio japonés [49], la tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes que habían sido sometidos al mismo estudio dentro de 2 años antes de la detección de cáncer gástrico esta fue significativamente más alta que para los pacientes que no habían sido sometidos a ningún estudio o habían tenido una endoscopia superior más de 2 años antes de la detección de cáncer gástrico (96,5 % vs 71,0 %, $p < 0,01$) [50]. La tasa de supervivencia no fue diferente entre los pacientes que habían sido sometidos a una endoscopia en el plazo de 1 año antes de la detección del cáncer gástrico y los pacientes que se habían sometido en un plazo de más de 1 año y de 2 años. Estos resultados han servido de base para recomendar que el intervalo óptimo para la detección del cáncer gástrico endoscópico debe ser de 2 años [51]. En un estudio que analizó los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el programa de cribado del Centro Nacional del Cáncer de Corea, en el que se repite la endoscopia, cada 2 años se redujo la incidencia de cáncer gástrico y la resección endoscópica podría aplicarse a más pacientes que se sometieron a screening cada 2 años [46].

La estrategia de vigilancia para el grupo de pacientes de alto riesgo de cáncer gástrico es más compleja. Sin embargo, si la detección endoscópica de cáncer gástrico en la población en general tiene un efecto positivo en la detección temprana y la reducción de la mortalidad por cáncer gástrico es un resultado muy favorable, la vigilancia en aquellos con alto riesgo de

cáncer gástrico se espera que sea más beneficioso. Además, el intervalo óptimo para la vigilancia endoscópica en el grupo de alto riesgo debe ser igual o menor que en la población general.

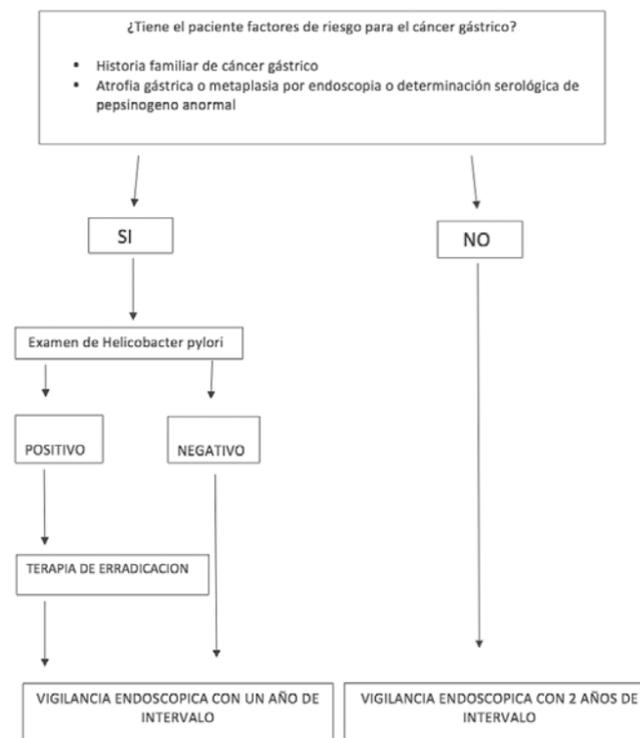
Un estudio reciente de Corea [52], que analizó 415 pacientes con cáncer gástrico, con un subgrupo de pacientes con metaplasia severa, la tasa de cáncer gástrico en etapa temprana fue mayor entre los pacientes que habían sido sometidos a endoscopia dentro de 1 año antes de ser diagnosticado con carcinoma gástrico, que entre los pacientes que no lo habían hecho en el mismo período (66,7 % vs 35,5 %, $p = 0,047$). Además, la proporción de pacientes que se sometieron a endoscopia fue mayor en los pacientes dentro de 1 año antes de ser diagnosticados con cáncer gástrico (26,7 % vs 0 %, $p = 0,008$). Por lo tanto, los autores concluyeron que la detección endoscópica del cáncer gástrico en intervalos de 1 año sería beneficioso para los pacientes con metaplasia grave [53]. Otro estudio coreano [54], realizado en un centro de salud informó que la proporción de cáncer gástrico en etapa temprana fue mayor en un grupo que se sometió a screening anual que en un grupo de screening bienal (98,6 % vs 80,7 %, $p < 0,01$) [55]. La resección se realizó con mayor frecuencia en el grupo de screening anual (56,9 % vs 33,3 %, $p = 0,02$). Este estudio también sugirió que la vigilancia en un intervalo de 1 año puede ser útil para subpoblaciones alto riesgo con metaplasia.

Sin embargo, el riesgo de cáncer gástrico podría variar con el alcance, la gravedad y el tipo de metaplasia. Una revisión reciente propone que la vigilancia endoscópica anual debe ser justificado en pacientes con metaplasia con al menos una de las condiciones siguientes:

1. Extensión de metaplasia intestinal de > 20 %
2. La presencia de metaplasia de tipo incompleto
3. Un familiar de primer grado de pacientes con cáncer gástrico
4. Los fumadores.

Los autores sugirieron la vigilancia con 2 a 3 años de intervalo en los pacientes con metaplasia, sin embargo, esta sugerencia es basada en pequeños estudios de cohortes en Inglaterra e Italia. Otro artículo de revisión informó que la vigilancia de los pacientes con metaplasia a una frecuencia de 1 a 3 años puede ser apropiado [56]. En Europa se sugiere que los pacientes con extensa atrofia gástrica y / o extensa metaplasia se debe ofrecer la vigilancia endoscópica cada 3 años [57]. Tomados en conjunto, el nivel de evidencia de estas propuestas sobre la vigilancia óptima para grupos de alto riesgo para el cáncer gástrico es baja. Además, un reciente revisión sistemática informó que los estudios acerca de si la vigilancia endoscópica de las lesiones precursoras del cáncer gástrico es rentable o no arrojó resultados conflictivos [58]. Se propone un algoritmo de estudio en individuos de alto riesgo en la Figura 1.

Figura 1. Intervalos propuestos de vigilancia endoscópica en aquellos con alto riesgo de cáncer gástrico



CONCLUSIÓN

La prevención del cáncer gástrico con el cribado de la población y el tratamiento de la gastritis atrófica siguen siendo un importante desafío en todo el mundo. Varios estudios realizados en el último año han mostrado resultados prometedores para los métodos serológicos basados en la determinación de pepsinogeno-gastrina (I/II) en las regiones de alto riesgo. Sin embargo, un marcador específico y un concepto de alcance global para la detección temprana de cáncer gástrico siguen faltando.

Cuando la erradicación del Hp se confirma de manera temprana, potencialmente se previene el desarrollo de cáncer gástrico. Las terapias actuales tienen limitaciones importantes y el desarrollo de una vacuna eficaz y segura podría resolver el dilema. La detección temprana y eficaz de cáncer gástrico sigue siendo el único camino posible y demostrable como una estrategia curativa. Esto subraya la importancia de la detección y las estrategias de seguimiento de los pacientes con alteraciones pre-neoplásicas de la mucosa gástrica [59-61].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137-50.
2. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BC. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1784-91.
3. Malfertheiner P, Bornschein J, Selgrad M. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention. *J Dig Dis* 2010;11:2-11.
4. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern Med* 2008;47:1077-83.
5. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109:138-43.
6. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, Kaariainen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:885-91.
7. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005;54:764-8.
8. Mizuno S, Miki I, Ishida T, Yoshida M, Onoyama M, Azuma T, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2010 Nov;55(11):3132-7.
9. Mizuno S, Kobayashi M, Tomita S, Miki I, Masuda A, Onoyama M, et al. Validation of the pepsinogen test method for gastric cancer screening using a follow-up study. *Gastric Cancer* 2009;12:158-63.
10. Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc* 2009;21:78-81.
11. Ren JS, Kamangar F, Qiao YL, Taylor PR, Liang H, Dawsey SM, et al. Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the general population nutrition intervention trial cohort. *Gut* 2009;58:636-42.
12. Yamaji Y, Watabe H, Yoshida H, Kawabe T, Wada R, Mitsushima T, et al. High-risk population for gastric cancer development based on serum pepsinogen status and lifestyle factors. *Helicobacter* 2009;14:81-6.
13. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Steyerberg EW, Looman CW, Nagtzaam NM, et al. Serum levels of leptin as marker for patients at high risk of gastric cancer. *Helicobacter* 2009;14:596-604.
14. Fry LC, Monkemuller K, Malfertheiner P. Prevention of gastric cancer: a challenging but feasible task. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007;37:110-7.
15. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Megraud F, Xiao SD, et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2100-15.
16. de Vries AC, Kuipers EJ. Review article: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(Suppl 2):25-35.
17. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-7.
18. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, Chen YJ, Wang CB, Lin JT. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 2009;137:1641-8.
19. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121-8.
20. de Vries AC, Kuipers EJ, Rauws EA. *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer: when is the horse out of the barn? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1342-5.
21. Fuccio L, Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces but does not abolish the risk of gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3100-2.
22. Cannizzaro R, De PP. *Helicobacter pylori* eradication, endoscopic surveillance, and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3100-1.
23. Yoshida T, Ono H, Kuchiba A, Saeki N, Sakamoto H. Genomewide germline analyses on cancer susceptibility and GeMDBG database: gastric cancer as an example. *Cancer Sci*. 2010 Jul;101(7):1582-9.
24. Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 2009;125:2697-703.
25. Rupnow MF, Chang AH, Shachter RD, Owens DK, Parsonnet J. Cost-effectiveness of a potential prophylactic *Helicobacter pylori* vaccine in the United States. *J Infect Dis* 2009;200:1311-7.
26. Del GG, Malfertheiner P, Rappuoli R. Development of vaccines against *Helicobacter pylori*. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1037-49.
27. Ribieras S, Tomasetto C, Rio MC. The pS2/TFF1 trefoil factor, from basic research to clinical applications. *Biochim Biophys Acta* 1998;1378:F61-F77.
28. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
29. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
30. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013;62:676-682.
31. Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on *Helicobacter pylori*, Liu WZ, et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis* 2013;14:211-221.
32. Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15:1-20.
33. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
34. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
35. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005;54:1536-1540.
36. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of pre-cancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974-983.
37. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.

38. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 2:32-38
39. Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer* 2013;132:1272-1276
40. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639-642.
41. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.
42. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:259-267.
43. National cancer control programs in Korea. *J Korean Med Sci* 2007;22 Suppl:S3-S4.
44. Liu CY, Wu CY, Lin JT, Lee YC, Yen AM, Chen TH. Multistate and multifactorial progression of gastric cancer: results from community-based mass screening for gastric cancer. *J Med Screen* 2006; 13 Suppl 1:S2-S5.
45. Lee H, Min BH, Lee JH, et al. Survival outcome associated with the screening interval for gastric cancer in Korea. *Digestion* 2011; 84:142-148
46. Nam SY, Choi IJ, Park KW, et al. Effect of repeated endoscopic screening on the incidence and treatment of gastric cancer in health screenees. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:855-860.
47. Gates TJ. Screening for cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician* 2001;63:513-522.
48. Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y, et al. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol* 2008;43: 1112-1115.
49. Riecken B, Pfeiffer R, Ma JL, et al. No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at high risk. *Prev Med* 2002;34:22-28.
50. Mori Y, Arita T, Shimoda K, Yasuda K, Yoshida T, Kitano S. Effect of periodic endoscopy for gastric cancer on early detection and improvement of survival. *Gastric Cancer* 2001;4:132-136.
51. Dan YY, So JB, Yeoh KG. Endoscopic screening for gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:709-716.
52. Yoon H, Kim N, Lee HS, et al. Effect of endoscopic screening at 1-year intervals on the clinicopathologic characteristics and treatment of gastric cancer in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:928-934.
53. Chung SJ, Park MJ, Kang SJ, et al. Effect of annual endoscopic screening on clinicopathologic characteristics and treatment modality of gastric cancer in a high-incidence region of Korea. *Int J Cancer* 2012;131:2376-2384.
54. Zullo A, Hassan C, Romiti A, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: when, how and why. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4:30-36.
55. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;50:378-381.
56. Tava F, Luinetti O, Ghigna MR, et al. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical "indefinite-for-dysplasia" lesions as predictors of gastric neoplasia. *Hum Pathol* 2006;37:1489-1497.
57. Busuttill RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:193-201.
58. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Gonçalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter* 2013;18:325-337.
59. Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer Invest* 2001;19:554-68.
60. Zhang XL, Yang YS, Xu DP, Qu JH, Guo MZ, Gong Y, et al. Comparative study on over-expression of HER2/and HER3 in gastric cancer. *World J Surg* 2009;33:2112-8
61. Kjellef S. The trefoil factor family: small peptides with multiple functionalities. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:1350-1369.

The Future of Probiotics for Disorders of the Brain-Gut Axis

Eamonn M. M. Quigley MD FRCP FACP FACG FRCPI

Division of Gastroenterology and Hepatology

Houston Methodist Hospital, Houston Texas 77030 USA

equigley@tmhs.org

DISORDERS OF THE GUT-BRAIN AXIS

While dysfunction along the brain-gut axis (the term used to describe bidirectional interactions between the brain and the gut) may play a role in a host of disorders ranging from situations such as Parkinson's disease where the brain, the gut and their channel of communication, the autonomic nervous system, are affected by the same pathologic process, to a neuropathy complicating a malabsorption syndrome, our primary focus, in this review will be on the functional gastrointestinal disorders (FGIDs). These common gastrointestinal syndromes are thought to reflect the impact of signals of central origin on a number of gastrointestinal functions as well as the brain's response to incoming neural traffic from the gut. Common FGIDs include functional heartburn, non-cardiac chest pain, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, functional constipation, at the other. Of these, the role of the microbiota in pathogenesis and of probiotics in therapy, has been most extensively studied in irritable bowel syndrome (IBS).

CLINICAL EVIDENCE FOR A ROLE OF THE MICROBIOTA IN IBS

Over the years, various phenomena situated at various locations along the brain-gut axis such as altered gut motility, visceral hypersensitivity, aberrant brain perception of visceral events, dysregulated stress responses and altered autonomic function have all been invoked to explain the genesis of symptoms in IBS. Thus, within the spectrum of clinical presentation, symptom severity and natural history that is IBS

once can begin to visualize individuals in whom symptoms are primarily of gut origin and, at the other end, where abdominal pain and altered bowel habit are primarily driven by central factors, such as stress or psychopathology.

That the microbiota might be a factor in IBS was first suggested by the observation, in several large series, that IBS could develop *de novo* in the aftermath of acute enteric bacterial, viral and parasitic infections (1). More recently, modern sequencing technology has been applied to the study of the microbiota in IBS, in general, and relationships between a variety of clinical and demographic parameters and the microbiota investigated. To date, studies have been largely based on the assessment of fecal samples, despite evidence that fecal and colonic mucosal populations may be quite different in IBS subjects (2-5). While data remains limited, it is evident that IBS patients have an altered microbiota. Bacterial diversity is reduced (2) and more detailed analyses have identified differences at species and strain level among both children and adults with IBS (6-16). To date, these results have not been consistent and the sizes of the study populations involved have not been large enough to encompass the heterogeneity of the population that is IBS.

More controversial has been the suggestion that small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) plays a role in IBS (17,18). There are several problems with this proposal; firstly, SIBO, *per se*, is difficult to define (19); secondly, the methodology primarily employed in studies support-

ing a role for SIBO, the lactulose breath hydrogen test, is subject to considerable problems in relation to sensitivity and specificity (20); and, finally, studies of the prevalence of SIBO in IBS have been highly variable (21).

PROBIOTICS IN IBS

Other clinical evidence apart the aforementioned supports the potential role of interventions that could modulate the microbiota in IBS. Firstly, modulation of the microbiota could impact on two important functions of colonic bacteria, bile acid metabolism and fermentation and, thereby, alter stool consistency and flatulence production, respectively. Secondly, and though its precise mechanism of action remains unclear, the broad spectrum, poorly absorbed, antibiotic rifaximin has been shown, in large clinical trials, to ameliorate the cardinal symptoms of IBS (22). Thirdly, is evidence for efficacy of certain probiotics in IBS (23).

Probiotics have, indeed, been used on an empirical basis by IBS sufferers for decades and remain popular among those who self-medicate (24). Earlier studies, despite their many shortcomings, suggested an overall trend towards benefit for probiotics in IBS [25]. Recent meta-analyses have also concluded that probiotics, in general, do benefit patients with IBS [23,26-29]. What are more difficult to define are the relative benefits of different species or strains. In one of these meta-analyses, for example, it was concluded that *Bifidobacterium spp* were effective in IBS while *Lactobacilli* were not [23]. The interpretation of studies in this field continues to be complicated by the poor quality of many studies: small study populations, variable end-points, and the use of various organisms bedevil their interpretation. Indeed, Brenner and colleagues went so far as to state that only one organism, *Bifidobacterium infantis* 35624, had support for efficacy in IBS based on clinical studies of adequate quality [27]. Since that publication, another strain, *Bifidobacterium lactis* DN-173-010A, has shown promise among IBS subjects with consti-

pation-predominant IBS and prominent bloating [30]. Indeed, the clinical effects of this strain on constipation and bloating have been supported by evidence that this bacterium accelerates colon transit and reduces abdominal distension [30]. Other strains have shown benefits for specific symptoms, such as bloating [31,32] or flatulence [33]. While most studies of probiotics in IBS either did not examine relative effects according to IBS sub-type or failed to power adequately for such a subgroup analysis, some have shown benefit exclusively in diarrhea-predominant IBS [34]. How probiotics exert these beneficial actions in IBS is unclear. While the proposal that probiotics could influence the central nervous system is based primarily on animal studies (35), a recent brain-imaging study in human volunteers suggests that orally administered probiotics can modulate brain responses (36).

PROBIOTICS IN FGIDS; STATUS IN 2015

Despite considerable progress in our understanding of the gut microbiome in health and disease, the current status of probiotics in medicine, in general, is very difficult to assess with any degree of accuracy. Our problems begin with what is still the most widely accepted (FAO/WHO) definition of a probiotic:

"A live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host" (37).

Two issues deserve special emphasis: the focus on "live" organisms and the insistence on conferring "a health benefit on the host". Firstly, while it is readily acknowledged that studies in a number of animal models have demonstrated efficacy for killed bacteria, or even bacterial products or components (38-40), in generating a number of anti-inflammatory and anti-infective effects, this strategy has not, as yet, been explored or validated in man. It seems improbable that effects of probiotics in man will be confined to live organisms so this aspect of the definition will ultimately have to be refined or the term abandoned completely. Secondly, it

is obvious from the latter part of this definition that clinical claims in man, be they in the augmentation of health or in the treatment of disease, must be supported by credible clinical trial data. Up until the last few years, probiotics were not regulated as drugs and had been able to come on to the market as food supplements or other designations that have allowed them, to a greater or lesser extent, to make a variety of “health” claims in the absence of supporting data. This is about to change and one can expect much greater rigor in the assessment of claims for health benefits for probiotics by regulatory bodies around the world.

These changes have been necessitated not only by the lack of veracity for many purported “health” claims for probiotics, but also by major problems with quality control. Firstly, it is not unusual for the benefits of a given species or organism to be touted based on evidence derived from studies involving other organisms and species, despite the fact that detailed studies have demonstrated that, in terms of a probiotic property, be it immune modulation (41-44) or anti-bacterial activity (42,45,46), there are tremendous differences between different lactobacilli and bifidobacteria, not to mind between lactobacilli and bifidobacteria, for example. No two probiotics are the same and extrapolations from one to another should be resisted at all times. Secondly, an individual who is about to consume a given probiotic preparation should know exactly what he or she is about to take: is it live (if that is necessary for its benefit), what is its concentration, will the organism survive as it makes contact with acid, bile and digestive enzymes as it transits the gut and what will be the actual concentration of the organism at its desired site of action? Few probiotic preparations have been characterized and formulated with sufficient rigor to allow the manufacturer to provide answers to these critical questions. Of further concern, critical examinations of the actual constituents of commercially-available probiotic preparations have, in the past, revealed worrying deviations from those included in the product label (47-51).

THE FUTURE OF PROBIOTICS

Quality Control and Regulation

If the field of probiotics is to progress further and gain acceptance in the scientific community as well as by regulatory authorities, quality control and appropriate regulation must occur. This must ensure that the consumer or the prescriber is sufficiently informed of the nature of any given product and assured of the accuracy of its label, including its shelf life, and the validity of health claims. It is incumbent on the medical and scientific communities to actively engage in these processes and to thereby ensure that new requirements and regulations in relation to quality control have scientific credibility and validity. This is a matter of great urgency; failure, may result in a gradual ebbing away of confidence in the entire area and the loss of valuable products because the public simply cannot differentiate them from impostors.

Probiotic characterization

As individual probiotic organisms are subjected to genomic analysis (52) the stage is set for both the accurate definition of each individual organism and the identification, on the genome, of areas of interest in relation to a particular property or action. This must be the way forward for both the definition of individual organisms and the comparison of their individual characteristics. Parallel developments, such as the various collaborative projects defining the human microbiome in health and disease, will ultimately lead to a complete description of the microbiome and its metabolic properties and, in so doing, will facilitate a complete delineation of the interactions (good and bad) between bugs and the host. In so doing, considerable progress should be made in defining the basis for the beneficial actions of probiotic bacteria.

Mechanism of Action

While genomics and metabolomics may suggest certain roles for certain probiotics, these must, ultimately, be further elucidated in appropriate biological systems, including man. Indeed, a further compo-

nent of the characterization of a probiotic must be the definition of its effects, if any, in a variety of contexts. Does the organism exert anti-bacterial or anti-viral properties, what are its effects on immune responses or metabolic processes? Again, a standardized and validated approach to the interrogation of a given organism in relation to a particular use must be developed, where possible. Assessing impact on the brain-gut axis may be a challenge. How does one evaluate the potential impact of an organism in IBS, a disorder whose pathogenesis remains unknown? Pending the delineation of the cause(s) of IBS or any FGID for that matter one must test putative strains in models of each of the pathophysiological mechanisms that have been proposed as relevant to IBS: dysmotility (53), visceral hypersensitivity (54-55) or abnormal stress responses (56). Advances in brain imaging also permit explorations of the impact of probiotics on brain-to-gut signaling (36).

Moving to “pharmabiotics”

The current definition of probiotics will undoubtedly change; bacteria are metabolically active organisms that produce a variety of molecules with biological activity. As already mentioned, bacterial DNA has been demonstrated to exert anti-inflammatory activity on certain systems (38,39); it seems reasonable to assume that other bacterial components, such as the cell wall or its outer coat, may prove effective in certain contexts. The whole area of bacterial components and bacterial products will be an exceptionally active one in the coming years. In clinical terms, this approach has already shown dividends through the isolation of probiotic products with specific anti-bacterial activities (57,58). There is much more to come.

We need more high quality clinical trials in FGIDs

Performing clinical trials with probiotics is not easy. Quite apart from the aforementioned issues in relation to strain selection for a given indication, the clinical investigator is faced with significant obstacles in choosing formulation, dose and duration of study. Dose is, for the most part,

a “black box” in this field, very few dose ranging studies have been attempted and extrapolations from animal studies must always remain mindful of the fact that, weight for weight, probiotic doses used in the mouse or the rat exceed by several orders of magnitude those used in man. We must attempt to get our doses right! Here, however, we encounter the issue of formulation; what may be most acceptable to the patient (e.g. a once a day capsule) may not permit the inclusion of an optimal dose of the organism. These challenges must and will be met; our obligation then is to ensure the performance of clinical trials whose design is optimal for the given indication. Only then can we recommend probiotics to our patients.

Probiotics could, in the future, act as vehicles for the targeted delivery of therapeutic molecules to the gut. It has already been shown that probiotics can be genetically engineered to deliver Interleukin (IL)-10 to the intestinal mucosa using an ingenious system which ensures that the organism will not survive outside of the host (59-61).

One great advantage that probiotics currently enjoy in the clinical arena, and in comparison to conventional pharmaceuticals, is that of safety. We must remain vigilant in this area and perform the same rigorous and extensive phase IV, post-marketing, surveys that have become the norm elsewhere. Here again genomic analysis will provide an important supportive role by identifying pathogenicity islands or features that suggest the potential for transference of antibiotic resistance.

The changing regulatory climate may alter the approach to clinical trials and pose challenges for potential investigators; specifically who will fund the trials which will be required to satisfy the demands of authorities such as EFSA (62,63)? If it is decided that a given probiotic product is to be regarded as a food, profit margins will be slim and the target population will, by definition, be the healthy population. Such trials will, by virtue of their endpoints, require very large numbers of participants and be very expensive.

New horizons; impacting on the brain!

For obvious reasons, including their source and the well-documented interactions between the microbiota and the gut, studies of probiotics have, to date, concentrated in large part on intestinal disorders. Hints to suggest efficacy for probiotics in disorders beyond the gut accumulate and include evidence of their ability to modulate systemic immune responses (64,65). Of relevance to our topic are very recent and exciting data on the ability of orally administered probiotics and other modifications of the microbiota to influence behavior, mood, cerebral function and morphology in experimental animals (56,66,67). Given the pro-inflammatory phenotype associated with such psychiatric disorders as depression and schizophrenia (68,69), the aforementioned anti-inflammatory actions of some probiotics may be relevant here also. Here, as elsewhere, the development of clinical trial endpoints will be a challenge; psychosocial and behavioral endpoints are symptoms driven and thus prone to considerable placebo responses; objective endpoints are relatively few and those that have been studied, such as brain imaging, are not widely available and expensive. Ongoing studies of the microbiome-gut-brain axis may reveal, not only more objective targets for intervention but also identify those bacterial components or products that may have optimal biological activity.

As our understanding of microbiota-host interactions increases, new applications for probiotics will arise. As the true importance of the microbiota in human homeostasis comes to be recognized the therapeutic potential of probiotics and the broader category of pharmabiotics (70) can begin to be realized.

REFERENCES

1. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-544.
2. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, Quigley EM, Marchesi JR. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010;55:392-397.
3. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Keku TO, Chang YH, Packey CD, Sartor RB, Ringel Y. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301:G799-807.
4. Durbán A, Abellán JJ, Jiménez-Hernández N, Salgado P, Ponce M, Ponce J, Garrigues V, Latorre A, Moya A. Structural alterations of faecal and mucosa-associated bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Environ Microbiol Rep*. 2012;4:242-7.
5. Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, Petrovska L, Lomer MC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:31-9.
6. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkiyuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, Malinen E, Apajalahti J, Palva A. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133:24-33.
7. Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E, Aarnikunnas J, Tuimala J, Paulin L, Mäkiyuokko H, Kajander K, Palva A. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:95.
8. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1792-801.
9. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, Diaz MA, Mandal D, Raza S, Weidler EM, Qin X, Coarfa C, Milosavljevic A, Petrosino JF, Highlander S, Gibbs R, Lynch SV, Shulman RJ, Versalovic J. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1782-91.
10. Rigsbee L, Agans R, Shankar V, Kenche H, Khamis HJ, Michail S, Paliy O. Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1740-51.
11. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:521-30.
12. Duboc H, Rainteau D, Rajca S, Humbert L, Farabos D, Maubert M, Grondin V, Jouet P, Bouhassira D, Seksik P, Sokol H, Coffin B, Sabaté JM. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:513-20.
13. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P, Martin JC, Pickering G, Ardid D, Eschalié A, Dubray C, Flint HJ, Bernalier-Donadille A. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:828-38.
14. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61:997-1006.
15. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2013 [Epub ahead of print]

16. Durbán A, Abellán JJ, Jiménez-Hernández N, Artacho A, Garrigues V, Ortiz V, Ponce J, Latorre A, Moya A. Instability of the faecal microbiota in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *FEMS Microbiol Ecol.* 2013 [Epub ahead of print]
17. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-3506.
18. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:412 – 9.
19. Quigley EMM. A 51-year old with IBS. Test or treat for bacterial overgrowth? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:114–1143.
20. Quigley EMM, Abu-Shanab A. The Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: The Challenges Persist! *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:77-87.
21. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1279-86.
22. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, et al. TARGET Study Group Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364:22-32.
23. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein A, Brandt L, Quigley E. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59:325-32.
24. Quigley EM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19,166-72.
25. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2650-61
26. Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1775-80.
27. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1033-49.
28. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:15.
29. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, Lionis C, Mendive J, Philippart de Foy JM, Rubin G, Winchester C, de Wit N; European Society for Primary Care Gastroenterology. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice -- an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:864-86.
30. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, Schlumberger A, Jakob S, Whorwell PJ. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29,104-14.
31. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, Zinsmeister AR. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:895-904.
32. Ringel Y, Ringel-Kulka T, Maier D, Carroll I, Galanko JA, Leyer G, Palsson OS. Clinical trial: probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders – a double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:518-25.
33. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, Stephens D, Burton DD, Baxter K, Thomforde G, Zinsmeister AR. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17,687-96.
34. Andriulli A, Neri M, Loguercio C, Terreni N, Merla A, Cardarella MP, Federico A, Chilovi F, Milandri GL, De Bona M, Cavenati S, Gullini S, Abbiati R, Garbagna N, Cerutti R, Grossi E. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized study. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 (Suppl 3 Pt 2):S218-23.
35. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:701-12.
36. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Trotin B, Naliboff B, Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013;144:1394-401.
37. Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. October 2001.
38. Rachmilewitz D, Kayatura, Karmeli F, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 520 – 8.
39. Jijon H, Backer J, Diaz H, Yeung H, Thiel D, McKagney C, De Simone C, Madsen K. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology* 2004;126:1358-1373.
40. Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y, Tougas G, Bienenstock J. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut* 2006;55:191-196.
41. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, Sheil B, Vaughan EE, Fitzsimons N, Fitzgibbon J, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 2003;52:975-980.
42. Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney, C, Jijon H, Yachimel C, Doyle J, Jewell L, De Simone C. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121: 580 – 91.
43. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA, Knight SC, Stagg AJ. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004;53:1602-1609.
44. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Shanahan F, Quigley EM. *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128:541-51.
45. O'Mahony L, O'Callaghan L, McCarthy J, Shilling D, Scully P, Sibartie S, Kavanagh E, Kirwan WO, Redmond RP, Collins JK, Shanahan F. Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in humans. *Am J Physiol* 2006;290:G839-G845.
46. Jijon H, Backer J, Diaz H, Yeung H, Thiel D, McKagney C, De Simone C, Madsen K. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology* 2004;126:1358-1373.
47. Hamilton-Miller JM, Shah S, Winkler JT. Public health issues arising from microbiological and labelling quality of foods and supplements containing probiotic microorganisms. *Public Health Nutr.* 1999;2:223-9.
48. Coeuret V, Gueguen M, Vernoux JP. Numbers and strains of lactobacilli in some probiotic products. *Int J Food Microbiol.* 2004 ;97:147-56.
49. Szajewska H, Fordymacka A, Bardowski J, Gorecki RK, Mrukowicz JZ, Banaszkiwicz A. Microbiological and genetic analysis of probiotic products licensed for medicinal purposes. *Med Sci Monit.* 2004;10:BR346-50

50. Drisko J, Bischoff B, Giles C, Adelson M, Rao RV, McCallum R. Evaluation of five probiotic products for label claims by DNA extraction and polymerase chain reaction analysis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1113-1117.
51. Theunissen J, Britz TJ, Torriani S, Witthuhn RC. Identification of probiotic microorganisms in South African products using PCR-based DGGE analysis. *Int J Food Microbiol.* 2005;98:11-21.
52. Claesson MJ, Li Y, Leahy S, Canchaya C, van Pijkeren JP, Cerdeno-Tarraga AM, Parkhill J, Flynn S, O'Sullivan GC, Collins JK, Higgins D, Shanahan F, Fitzgerald GF, van Sinderen D, O'Toole PW. Multireplicon genome architecture of *Lactobacillus salivarius*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:6718-23.
53. Verdu EF, Bercik P, Bergonzelli GE, Huang XX, Blenerhasset P, Rochat F, Fiaux M, Mansourian R, Corthesy-Theulaz I, Collins SM. *Lactobacillus paracasei* normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004;127:826-837.
54. Verdu EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang X-X, Blenerhasset P, Jackson W, Mao Y, Wang L, Rochat F, Collins SM. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006;55:182-190.
55. Ait-Belgnaoui A, Han W, Lamine F, Eutamene H, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou V. *Lactobacillus farciminis* treatment suppresses stress-induced visceral hypersensitivity: a possible action through interaction with epithelial cells cytoskeleton contraction. *Gut* 2006;55:1090-1094.
56. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:16050-5.
57. Rea MC, Clayton E, O'Connor PM, Shanahan F, Kiely B, Ross RP, Hill C. Antimicrobial activity of lactacin 3,147 against clinical *Clostridium difficile* strains. *J Med Microbiol.* 2007;56(Pt 7):940-6.
58. Corr SC, Li Y, Riedel CU, O'Toole PW, Hill C, Gahan CG. Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:7617-21.
59. Vandembroucke K, Hans W, Van Huysse J, Neiryneck S, Demetter P, Remaut E, Rottiers P, Steidler L. Active delivery of trefoil factors by genetically modified *Lactococcus lactis* prevents and heals acute colitis in mice. *Gastroenterology.* 2004;127:502-13.
60. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon JP, van Deventer SJ, Neiryneck S, Peppelenbosch MP, Steidler L. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:754-9.
61. Frossard CP, Steidler L, Eigenmann PA. Oral administration of an IL-10-secreting *Lactococcus lactis* strain prevents food-induced IgE sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:952-9.
62. Gibson GR, Brummer RJ, Isolauri E, Lochs H, Morelli L, Ockhuizen T, Rowland IR, Schrezenmeir J, Stanton C, Verbeke K. The design of probiotic studies to substantiate health claims. *Gut Microbes.* 2011;2:299-305
63. Binnendijk KH, Rijkers GT. What is a health benefit? An evaluation of EFSA opinions on health benefits with reference to probiotics. *Benef Microbes.* 2013;4:223-30.
64. Konieczna P, Groeger D, Ziegler M, Frei R, Ferstl R, Shanahan F, Quigley EMM, Kiely B, Akdis CA, O'Mahony L. *Bifidobacterium infantis* 35624 Administration Induces Foxp3+ 1 T Regulatory Cells in Human Peripheral Blood – Potential Role for Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells. *Gut* 2012;61:354-66.
65. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4:325-39.
66. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:187-92.
67. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry.* 2013. [Epub ahead of print]
68. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry.* 2009;22:32-6.
69. Dennison U, McKernan D, Cryan J, Dinan T. Schizophrenia patients with a history of childhood trauma have a pro-inflammatory phenotype. *Psychol Med.* 2012;42:1865-71.
70. Shanahan F, Dinan TG, Ross P, Hill C. Probiotics in transition. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1220-4.

Duodenitis eosinofílica ¿Alergia, parásitos o algo más?

Dr. Francisco M. Huerta Iga

Hospital Ángeles Torreón. Torreón, Coah.

La infiltración del tubo digestivo con eosinófilos fue descrita por primera vez en 1937 por Kaijser. Desde esa fecha y hasta 2013 se habían publicado menos de 300 casos en forma de reportes aislados o como pequeñas series de muy pocos casos. En 1970 Klein contribuyó con el concepto de que esta infiltración puede ocurrir en todas las capas del tubo digestivo. Desde 1990 Talley¹ propuso que la presencia de gastroenteritis eosinofílica en las capas mucosa y muscular debe ser considerada como diagnóstico diferencial ante la presencia de síntomas gastrointestinales inexplicables incluso cuando en la sangre periférica se tengan cuentas normales de eosinófilos, lo que puede ocurrir hasta en el 23% de los casos. El número de eosinófilos duodenales considerado como normal fue estimado en un estudio de 1985, analizando cuatro campos microscópicos con objetivo seco fuerte, con un promedio de $5.75 + 4$ eosinófilos (23 + 16 tomando en cuenta los cuatro campos analizados)². De igual manera, los linfocitos intraepiteliales considerados como normales en el duodeno por cada 100 células epiteliales se establece en $10.8 + 2.6$ al utilizar un análisis semi-cuantitativo con Hematoxilina y Eosina y $13.2 + 3.8$ al utilizar una tinción CD3. Las cifras que se manejan en la mayoría de los estudios establece el límite superior normal de linfocitos intraepiteliales en 20 por cada 100 enterocitos, de 21 a 29 como cifra limítrofe y de 30 o más se considera como una situación patológica en el epitelio intestinal³.

Los eosinófilos son leucocitos multifuncionales que participan en la patogénesis de varios procesos inflamatorios entre los

que se encuentran las respuestas alérgicas y las infecciones parasitarias entre los más importantes. A partir de una agresión específica, los eosinófilos migran de la circulación sistémica al sitio donde está ocurriendo la inflamación y ahí organizan y modulan diversas respuestas inflamatorias. La activación de receptores para citoquinas, inmunoglobulinas y complemento en la membrana de los eosinófilos, favorecen la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18 y factor de transformación del crecimiento α y β), quimiocinas (eotaxina-1) y mediadores de lípidos (factor activador de plaquetas y leucotrieno C4). Estas moléculas poseen actividad proinflamatoria en los sistemas de la circulación y adhesión celular, permeabilidad vascular, secreción de moco y contracción de músculo liso. Los eosinófilos también pueden iniciar respuestas inmunes antígeno-específicas actuando como células presentadoras de antígenos y actuar también como células efectoras provocando daño celular directo con la liberación de proteínas granulares tóxicas y mediadores de lípidos⁴.

Los gránulos tóxicos de los eosinófilos están formados por un núcleo cristalóide de proteína básica mayor tipo 1 (MBP-1) y una matriz compuesta de proteína catiónica eosinofílica (ECP), peroxidasa eosinofílica (EPO) y neurotoxina eosinofílica (EDN) capaces de provocar disfunción y daño tisular, particularmente en el corazón, cerebro y epitelio bronquial. Las ECP y EDN son ribonucleasas que poseen actividad antiviral mientras que la ECP crea poros tóxicos ion-selectivos en la mem-

branas de las células blanco favoreciendo la entrada de otras sustancias que puedan destruir a dichas células. La MBP por su parte afecta directamente la respuesta de contracción del músculo liso a través de la desregulación vagal muscarínico de los receptores M_2 y M_3 además de inducir la liberación de los gránulos de mastocitos y basófilos⁴.

Los eosinófilos forman parte de la celularidad normal del tubo digestivo. En condiciones normales se encuentran prácticamente a todo lo largo del mismo excepto en el epitelio escamoso del esófago⁵. Al analizar biopsias tomadas del bulbo duodenal en personas voluntarias sanas se reportan en la lámina propia un total de 4,216 células/mm², 2,118 células plasmáticas/mm², 1,647 linfocitos/mm² y 83 eosinófilos/mm². Los resultados para la segunda porción del duodeno fueron similares. En cuanto a la presencia de células intraepiteliales se reportan cifras de 10 linfocitos por cada 100 células epiteliales en pacientes controles; en este trabajo no se describió la presencia de eosinófilos intraepiteliales⁶.

Las funciones normales de los eosinófilos que se encuentran en el aparato digestivo son similares a las que ejercen en otros órganos: La defensa del huésped y la regulación inmunológica a través de la presentación de antígenos, liberación de citoquinas, activación de mastocitos y tolerancia inmunológica. El neurotransmisor más importante del sistema nervioso entérico es la Serotonina. La serotonina también es un fuerte quimiotáctico para los eosinófilos e inductor de la migración y adhesión de los mastocitos que, de hecho, también pueden secretar serotonina⁷.

El término Alteraciones Gastrointestinales Asociadas a Eosinófilos (Eosinophil-associated gastrointestinal disorders o EGID por sus siglas en inglés) se utiliza para agrupar a condiciones clínicas como la esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, enteritis eosinofílica y colitis eosinofílica en donde existe un infiltrado anormal de estos glóbulos blancos en ausencia de una causa

conocida de eosinofilia⁸. Caso especial es la esofagitis eosinofílica, que generalmente afecta de manera exclusiva a este órgano sin afectar otros en el tubo digestivo. El infiltrado celular de la esofagitis eosinofílica se caracteriza por eosinófilos, células y mastocitos, mientras que en la gastroenteritis eosinofílica se observa mayor concentración de eosinófilos, linfocitos y menor cantidad de mastocitos. Esta diferencia en el tipo de células que participan en ambos procesos inflamatorios permite inferir que la fisiopatología de estos padecimientos pudiera ser diferente.

DUODENITIS EOSINOFÍLICA Y ALERGIA

Alrededor del 52% de los pacientes con gastroenteritis eosinofílica tienen antecedentes de atopia, asma, pólipos nasales o alergia a medicamentos¹. Se ha reportado un riesgo relativo para eosinofilia duodenal de 5.04 (2.12 – 11.95, IC 95% $p < 0.001$) en pacientes con historia de alergia⁵, aunque esta eosinofilia sea significativa generalmente no está relacionada con síntomas gastrointestinales superiores ($p=0.3$) excepto por aquellos pacientes que refieren dispepsia tipo dismotilidad postprandial quienes tienen un riesgo relativo de 4.82 (1.6 – 14, IC 95% $p = 0.004$) de presentar antecedentes de alergia. Por otra parte, en los pacientes con esofagitis eosinofílica se reporta que más del 30% de ellos tienen asma en forma concomitante. Sin embargo, a pesar de estos datos epidemiológicos y de evidencia que apoya la participación de hipersensibilidad en la fisiopatología⁹, la asociación entre estas condiciones digestivas y las enfermedades con fondo alérgico no es del todo clara. Existen varios trabajos que tratan de encontrar alguna explicación.

Pires y cols¹⁰., investigaron la presencia de eosinófilos y células mononucleares en la mucosa duodenal endoscópicamente normal de 16 pacientes con asma y 13 pacientes con rinitis alérgica. Como grupo control utilizaron 12 pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) pero sin atopias. Se tomaron biopsias del duodeno de todos los pacientes y se analizaron con inmunohistoquímica utilizando un panel

de anticuerpos contra los clones 1 y 2 de la proteína catiónica de eosinófilo (EG1 y EG2), interleucina anti-humana 4 y 5 (anti-hIL 4 y anti-hIL 5), anti-CD4 y anti-CD68. En el duodeno de los pacientes con asma y rinitis alérgica, comparativamente con los controles, se encontró un aumento significativo de eosinófilos reactivos a EG1 y EG2 y de células mononucleares positivas a IL-4 e IL-5 y con expresión de CD4 (células T auxiliares) y CD68 (macrófagos). El acúmulo de eosinófilos en conjunto con células reactivas a IL4 e IL-5 en una mucosa duodenal no inflamada refleja una respuesta inmune sistémica con predominio de células T auxiliares en los pacientes con asma y rinitis alérgica. Esta ausencia de inflamación duodenal, a pesar de la marcada presencia de células implicadas en la reacción alérgica, sugiere mecanismos locales que favorecen una ausencia de respuesta en el intestino de pacientes con asma y rinitis alérgica.

Otro aspecto a considerar en la fisiopatología de la duodenitis eosinofílica es la presencia de una potencial alergia alimentaria. Esta consideración se basa en la asociación con atopia y la respuesta clínica a las dietas de eliminación¹¹. En este subtipo alérgico de la enfermedad, se propone que los alérgenos alimentarios cruzan la mucosa intestinal y generan una respuesta inflamatoria que incluye la desgranulación de mastocitos y el reclutamiento de eosinófilos⁹. De hecho, en el estudio de la alergia alimentaria en general, se proponen tres mecanismos inmunológicos: Los trastornos mediados por IgE, los trastornos no mediados por IgE y los trastornos mixtos mediados y no mediados por IgE. La gastroenteritis eosinofílica (gastritis, enteritis y colitis eosinofílica) se incluye en este último subgrupo¹².

DUODENITIS EOSINOFÍLICA Y PARASITOSIS

La asociación entre la presencia de eosinófilos en el duodeno y la infestación de parásitos o helmintos a este nivel es tradicional. Sin embargo, la evidencia científica presenta datos que van en contra de la supuesta alta frecuencia de esta asociación.

En un estudio en el que se realizó biopsia duodenal a 1,000 pacientes consecutivos, independientemente del motivo de envío, solamente se logró diagnosticar la presencia de Giardiasis en 2 de estos pacientes (0.2%)¹³. Sin embargo, este es un estudio realizado en Alemania en donde la prevalencia de parasitosis intestinal es baja por lo que habrá de tomar los resultados con cautela, desafortunadamente no contamos con reportes latinoamericanos sobre este tema. Los parásitos más frecuentemente encontrados en el duodeno de pacientes con síntomas gastrointestinales, no todos asociados a la presencia de cuentas anormales de eosinófilos son: *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Isospora belli* y *Anisakis simplex*. A pesar de la falta de evidencia sólida para emitir una recomendación sobre la conducta diagnóstica en una supuesta asociación entre eosinofilia duodenal y parásitos intestinales se sigue recomendando en un buen número de guías y revisiones la realización de estudios en heces para descartar la presencia de estos últimos⁹.

En cuanto a la infección por *Helicobacter pylori*, es bien reconocida la asociación entre esta bacteria y la presencia de eosinofilia en el estómago, ya sea en el cardias ($p = 0.003$), en el cuerpo ($p = 0.009$) o en el antro ($p = 0.005$), pero no se asocia con eosinofilia duodenal⁵.

DUODENITIS EOSINOFÍLICA Y DISPEPSIA

Recientemente, la eosinofilia en el tubo digestivo y principalmente en el duodeno, se ha relacionado a la presencia de trastornos funcionales digestivos. En un estudio retrospectivo multicéntrico⁵ realizado en hospitales de Inglaterra, Estados Unidos y Australia, se revisaron nuevamente las biopsias duodenales consideradas como normales de 155 pacientes que reportaron síntomas abdominales diversos, en especial en la parte alta del abdomen. Los pacientes fueron divididos en cinco subgrupos: A) Síntomas esofágicos, B) Síntomas dispépticos (saciedad precoz y distensión postprandial), C) Náusea y vómitos, D) Dolor abdominal y E) Grupo

control sin síntomas digestivos superiores pero con síntomas compatibles con síndrome de intestino irritable. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (59%) con edad promedio de 55 años. El 45% de los pacientes tuvieron cuentas de eosinófilos de > 15 por campo seco fuerte, número que disminuyó a 27% si el punto de corte se situaba en >22 . No hubo asociación significativa con la edad ($p = 0.09$), el sexo ($p = 0.5$) o la presencia de *Helicobacter pylori* ($p = 0.6$). También se revisó el uso de medicamentos en estos pacientes sin lograr identificar ninguna asociación significativa con el uso de cualquier medicamento ($p = 0.1$) o en forma particular con los antiinflamatorios no esteroideos ($p = 0.23$) o los inhibidores de la bomba de protones ($p = 0.78$). El único subgrupo de pacientes que mostró una asociación significativa entre la presencia de eosinofilia duodenal y el síntoma digestivo fue el de saciedad precoz y distensión postprandial.

En otro estudio semejante¹⁴, realizado en grupo de 1,001 pacientes suecos a quienes les fue realizada una endoscopia superior, se identificaron 51 casos de dispepsia no ulcerosa (Roma II) que se compararon con un grupo aleatorio de 48 controles sanos. Se analizaron las biopsias de cinco regiones anatómicas: cardias, cuerpo, antro, bulbo (D1) y segunda porción del duodeno (D2). Tomando en cuenta el corte de >22 eosinófilos por campo seco fuerte el riesgo relativo para dispepsia no ulcerosa en D1 fue de 11.7 (3.9-34.9, IC 95%) y para D2 fue de 7.3 (2.9-18.1, IC 95%). Utilizando inmunohistoquímica se logró demostrar desgranulación de eosinófilos en el duodeno en 7 de 15 pacientes con dispepsia (46.6%) comparativamente con 0 de 5 controles ($p = 0.11$). Los autores concluyen que la eosinofilia duodenal puede categorizar a pacientes en un subgrupo de dispepsia.

Finalmente, en un estudio más reciente¹⁵ realizado con 55 sujetos (33 casos y 22 controles) con una proporción de 61.8% de mujeres con una edad promedio de 49.6 años. En los controles sin dispepsia funcional y sin dolor abdominal la cuenta de eosinófilos duodenales en D1 fue de 8

(3-74) y en D2 de 26 (7-55) con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.007$). En los pacientes con saciedad precoz la cuenta de eosinófilos en D2 fue de 49 comparativamente con los controles que fue de 35 ($p = 0.01$), esta diferencia significativa no se observó en las biopsias de D1. En los pacientes con plenitud postprandial la cuenta de eosinófilos en D2 fue de 53 comparativamente con los controles que fue de 34 ($p = 0.002$). En los pacientes con dolor o malestar abdominal también se observó eosinofilia aunque sin observar significancia estadística en las biopsias de D1 y D2.

En nuestro país, durante la reciente Semana Nacional de Gastroenterología se presentó un trabajo libre en forma oral en donde se reporta un grupo de 155 pacientes con dispepsia funcional por criterios de Roma III con síntomas refractarios a tratamiento. A estos pacientes les fueron tomadas biopsias en la segunda porción del duodeno encontrando en 29 de ellos (18.7%) la presencia de al menos 30 eosinófilos por campo seco fuerte además de 61 (39.35%) de linfocitos intraepiteliales por campo seco fuerte. En este estudio también se comenta que el factor de riesgo más frecuente asociado a la aparición de los síntomas dispépticos, en el 39% de los pacientes, fue el antecedente reciente de una infección intestinal de moderada a severa¹⁶.

Surge entonces el cuestionamiento si una infección enteral pudiera ser el primer evento que genere una serie de cambios en la homeostasia de la inmunidad intestinal que terminen con el establecimiento de una infección persistente de bajo grado ya sea favorecida por linfocitos, eosinófilos o ambos y que sea la explicación de síntomas gastrointestinales de "difícil control". Como antecedente, en un estudio en donde se tomaron biopsias rectales a pacientes que desarrollaron síndrome de intestino irritable post-infeccioso se demostró el incremento de células enterocromafines así como de linfocitos T en la lamina propia comparado con controles sanos ($p = 0.006$). Los mastocitos y los linfocitos intraepiteliales no tuvieron diferencia significativa¹⁷.

En cuanto a la dispepsia, Tack y cols¹⁸, estudiaron a 400 pacientes dispépticos y encontraron que el 17% de ellos fueron de origen post-infeccioso. El Dr. Mearin¹⁹ encontró un riesgo relativo de 5.2 para la aparición de dispepsia post-infecciosa comparativamente con sujetos controles. En otro estudio²⁰, se analiza la aparición de dispepsia funcional a partir de una gastroenteritis infecciosa aguda. A 12 pacientes con sospecha de inicio de dispepsia funcional post-infecciosa se les comparó con 12 pacientes con dispepsia funcional de inicio inespecífico. Se tomaron biopsias duodenales a todos los pacientes encontrando agregados focales de linfocitos T en 5 de 12 pacientes del grupo post-infeccioso contra 0 de 12 en el grupo control ($p = 0.02$) y agregados de células CD8+ en 5 de 9 pacientes del grupo post-infeccioso contra 0 de 11 en el grupo control ($p < 0.01$). En los pacientes con estos agregados se documentó un retraso en el vaciamiento gástrico de 189 + 37 minutos contra 98 + 11 minutos de los pacientes en el grupo control ($p = 0.002$). También se encontró una disminución de células CD4+ y un aumento de macrófagos rodeando a los agregados celulares.

En otro estudio japonés²¹ estudiaron a 136 pacientes con dispepsia funcional basada en criterios de Roma III y 20 sujetos sanos como grupo control. Todos los pacientes fueron evaluados a través de un cuestionario de síntomas, endoscopia con tomas de biopsias a nivel del duodeno analizadas con inmunohistoquímica y anticuerpos CD3, CD68, CCR2 y serotonina además de cuantificar el tiempo de vaciamiento gástrico. La duodenitis endoscópica se diagnosticó en el 5.7% de los pacientes con dispepsia post-infecciosa, la duodenitis histológica fue confirmada en 17% para grado leve, 26% para grado moderado y 57% para grado severo. En los pacientes con dispepsia funcional se encontró un número aumentado de células positivas a CD68 y macrófagos positivos a CCR2. Los autores encontraron un número de eosinófilos significativamente mayor al encontrado en controles sanos y sugieren la realización de más estudios para encontrar el verdadero papel de los eosinófilos en este tipo de proceso inflamatorio.

COMENTARIO

El término Alteraciones Gastrointestinales Asociadas a Eosinófilos (Eosinophil-associated gastrointestinal disorders o EGID por sus siglas en inglés) agrupa a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la presencia aumentada de eosinófilos en el epitelio de diversos órganos digestivos. Tradicionalmente, se han asociado a enfermedades alérgicas e infecciones enterales, ya sean bacterianas o parasitarias. Sin embargo, la literatura científica sobre estos temas ha dejado en claro que aunque esta asociación con eosinofilia existe no necesariamente significa una enfermedad independiente. De hecho, los estudios más recientes orientan a la presencia de un proceso inflamatorio persistente de bajo grado que pudiera iniciar con una infección enteral moderada o severa y que puede favorecer la aparición de síntomas dispépticos en algunos pacientes. La realización de más estudios orientados a comprobar esta hipótesis brindarán mayor información al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF et al. Eosinophilic gastroenteritis: A clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31:54-58.
2. Jenkins D, Goodall A, Gillet FR et al. Defining duodenitis: quantitative histological study of mucosal responses and their correlation. *J Clin Pathol* 1985;38:1119-1126.
3. Veress B, Franzén L, Bodin L et al. Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. *Scan J Gastroenterol* 2004; 39(2):138-44.
4. Rothenberg ME, Hogan SP. The Eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006; 24:147-74.
5. Walker MM, Salehian SS, Murray CE et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy- an association with allergy and functional dispepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(11):1229-36
6. Hasan M, Hay F, Sircus W et al. Nature of the inflammatory cell infiltrate in duodenitis. *J Clin Pathol* 1983; 36:280-8.
7. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dispepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(7):765-73.
8. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1):11-28.
9. Ingle SB, Hinge CR (Ingle). Eosinophilic gastroenteritis: An unusual type of gastroenteritis. *World J gastroenterol* 2013; 19(31):5061-5066.
10. Pires GV, Souza HS, Elia CC, et al. Small bowel of patients with asthma and allergic rhinitis: absence of inflammation despite the presence of major cellular components of allergic inflammation. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:253-9.
11. Turnbull JL, Adams NH, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:3-25.
12. Bellanti JA, Sabra A, Zleigs BJ. Gastrointestinal immunopathology and food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93 (Suppl 3):S26-S32.
13. Tischendorff JJ, Wopp K, Streetz KL et al. The value of duodenal biopsy within routine upper endoscopy: a prospective study in 1000 patients. *Z Gastroenterol* 2008; 46(8):771-5.
14. Talley NJ, Walker MM, Aro P et al. Non-Ulcer dispepsia and duodenal eosinophilia: An adult endoscopic population-based case-control study. *Clin gastroenterol hepatol* 2007;5:1175-1183.
15. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LSE et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dispepsia: Confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 29:474-479.
16. Huerta-Iga F, Murguía-Bañuelos ME, Huerta-de la Torre MF. Prevalencia de duodenitis microscópicas en pacientes con dispepsia funcional por criterios de Roma III que no responden al tratamiento médico. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79(Supl. 2):32.
17. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR et al. Relative importance of enterocromaffin cell hyperplasia, anxiety and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125:1651-1659.
18. Tack J, Demedts I, Dehondt G et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dispepsia. *Gastroenterology* 2002; 122:1738-47.
19. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:98-104.
20. Kindt S, Tertychnyy A, de Hertogh G et al. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dispepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21(8):832-e56.
21. Futagami S, Shindo T, Kawagoe T et al. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dispepsia. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1835-42.

Trastornos relacionados con la ingesta de gluten

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Clínica de Páncreas. Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15. 14000. Tlalpan. México, DF.

INTRODUCCIÓN

Actualmente se reconocen tres condiciones asociadas con la ingesta de gluten y proteínas relacionadas. En dos, Enfermedad Celiaca (EC) y Alergia a Gluten, se conocen los mecanismos fisiopatológicos y responden de manera favorable a una dieta sin gluten. La tercera, conocida como Sensibilidad a Gluten sin EC (SGNC), es una entidad mal definida que agrupa a personas con síntomas similares al síndrome de intestino irritable y en la que no se han identificado los componentes que causan la enfermedad (1).

El papel protagónico del gluten en el desarrollo de síntomas, sobre todo en las personas con SGNC, ha provocado un crecimiento desmedido de la industria de alimentos libres de gluten que la han convertido como una de los más rentables y lucrativas del mundo (2).

En este trabajo excluiré la alergia a gluten, más frecuente en ciertos gremios que por razones laborales están expuestos a las harinas como son los panaderos. Concentraré la atención en la EC y la SGNC entidades que son más frecuentes en la práctica clínica.

ENFERMEDAD CELIACA

La EC es una afección autoinmune generalizada que afecta primordialmente a la mucosa del intestino delgado y es desencadenada por la ingesta de gluten en personas con predisposición genética (3). De la definición resaltan dos puntos que son necesarios para el desarrollo de la enfer-

medad: 1. La predisposición genética y 2. El contacto con el antígeno (gluten y proteínas relacionadas).

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

La EC es una enfermedad poligénica con participación de genes del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA DQ2/DQ8) y otros distintos a este sistema. La asociación más sólida se ha encontrado con los antígenos leucocitarios clase II: prácticamente todos los enfermos celíacos expresan uno o ambos alelos siendo el heterodímero más frecuente el DQA1*0501/DQB1*0201 (HLA DQ2) y sus variantes que se ha descrito en 90%-95% de los casos mientras que el 5%-10% restante expresan DQA1*0301/DQB1*0302 (HLA DQ8).

El hecho de que al menos 40% de la población general también expresen estos antígenos sugiere que deben estar presentes otros factores para desarrollar EC. En este sentido se han encontrado polimorfismos en otros loci y ha sido particularmente importante la demostración de que riesgo relativo aumenta notablemente cuando se expresa el dímero DQ2.5 en cis y trans sugiriendo un efecto de dosis o carga genética (RR=10.1-13.1)(4-6).

Interesados en conocer las características de nuestros enfermos celíacos y con el conocimiento de que, a diferencia de lo encontrado en otros países, los mexicanos expresamos con mayor frecuencia HLA DQ8 estudiamos a un grupo de 49 personas con diarrea crónica en quienes determinamos la expresión de HLA DQ2/

DQ8⁽⁷⁾. El diagnóstico de EC se estableció en 30 enfermos en base al cuadro clínico, positividad de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA y hallazgos histológicos. Veinticuatro (80%) de los 30 expresaron DQ8, 15 (50%) DQ2 y 11 (33%) ambos.

De manera interesante en dos casos no encontramos ninguno de los alelos abriendo la posibilidad de que en algunos la predisposición genética no esté asociada a HLA DQ8/DQ2.

ANTÍGENO

El gluten es una gluco-proteína presente en trigo, cebada y centeno. Está constituido por cuatro grupos de proteínas que se separan por sus características físico-químicas en: A. Prolamina (solubles en alcohol), B. Glutenina (solubles en ácido y álcalis débiles), C. Globulinas y D. Albúmina. La gliadina, principal estimulante antigénico en EC, es una prolamina rica en glutamina y prolina y es la responsable de darle la elasticidad y textura a las harinas. Hasta ahora se ha considerado que la glutenina es inocua aunque estudios recientes han señalado que las de peso molecular elevado pueden exacerbar los síntomas en algunos enfermos celíacos.

La hidrólisis incompleta de la gliadina, por la deficiencia natural de proteasas en el intestino humano, condiciona la formación de segmentos peptídicos de diferente tamaño que, bajo condiciones apropiadas, son capaces de ejercer efectos deletéreos en la mucosa del intestino. Algunos aumentan la permeabilidad intestinal, otros son citotóxicos o altamente inmuno-génicos. De cualquier forma, deben atravesar la barrera intestinal para ejercer sus efectos nocivos. La liberación de zonulina, una proteína de las uniones apretadas de los enterocitos, aumenta la permeabilidad intestinal permitiendo el paso de moléculas a la submucosa.

En este fenómeno intervienen células que expresan el receptor CXCR3 que en personas con EC se muestran de manera abundante en la submucosa del intestino delgado, principalmente en linfocitos y

células plasmáticas. Otra manera de invadir la barrera intestinal es por endocitosis viajando dentro de vesículas a través del enterocito o por el atrapamiento directo por células dendríticas. En este mecanismo intervienen receptores TLR-4 (por sus siglas en inglés).

En la lámina propia la gliadina reacciona con transglutaminasa tisular (tTg-2) que la desamina cambiando su carga positiva a negativa que le confiere mayor afinidad con la membrana celular de macrófagos y células dendríticas que la presentan a linfocitos CD4+/HLA DQ2/DQ8. El linfocito T activado estimula, a través de linfocinas, interferón y factor de necrosis tumoral, entre otros mediadores de la inflamación a miofibroblastos, que producen metaloproteínas y linfocitos B que elaboran anticuerpos específicos (anticuerpos anti-transglutaminasa tisular, anti-endomisio y anti-gliadina). El resultado final es la inflamación persistente de la mucosa con hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades⁽⁸⁾.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de EC varía entre 0.6% y 1.0% de la población mundial con notables diferencias geográficas. Por ejemplo en Alemania se ha encontrado en 0.3% mientras que en Finlandia afecta a 2.4% de la población general. Las diferencias se deben en parte a los distintos métodos empleados en la generación de la información: algunos estudios utilizan el tamizaje con anticuerpos anti-transglutaminasa (anti-tTg IgA) otros, anti-endomisio (EMA) y en otros la combinación de auto anticuerpos y biopsia de mucosa duodenal.

Por otro lado, la población escrutada ha sido variable (9). La prevalencia en población mexicana se ha establecido en 0.68% en base a varios informes que han incluido grupos poblacionales con diferentes características (10).

Por otro lado, estudios recientes han demostrado un aumento notable en su incidencia que subió de 1.32 x 100,000 habitantes en 1999 a 6.54 x 100,000 habitantes

en 2008 en Estados Unidos de Norteamérica (11). Este incremento parece real y no se debe a la predisposición genética ni a la introducción de nuevos métodos de diagnóstico ya que en los estudios comparativos, utilizando sueros almacenados, se han medido anti-tTg IgA y anti-EMA. De mayor relevancia es el hecho, demostrado por varios autores, que el diagnóstico correcto se establece en muy pocos casos y se considera que aún en las mejores condiciones la EC es una enfermedad sub diagnosticada.

La enfermedad afecta a más mujeres que a hombres (1.5-2:1) y es más común en personas con historia familiar de EC (10-15%) u otras enfermedades autoinmunes como: diabetes mellitus tipo 1 (3 -16%), tiroiditis de Hashimoto (5%) y deficiencia selectiva de IgA (9%).

PRESENTACIÓN CLÍNICA. EL CAMALEÓN CELIACO

La EC es una enfermedad sistémica que afecta a cualquier persona, sin importar edad o grupo étnico. En su forma típica, la menos frecuente en el momento actual, se presenta como un síndrome de absorción intestinal deficiente. Con la aplicación casi masiva de los nuevos métodos de diagnóstico se amplió el panorama clínico de la EC y en el momento actual los enfermos acuden a consulta médica por síntomas ajenos al aparato digestivo.

Esta variedad clínica atípica incluye entre otras a la anemia por deficiencia de hierro, síndrome de fatiga crónica, dolor abdominal recidivante, reducción inexplicable de masa ósea, talla baja, infertilidad inexplicable, elevación de enzimas hepáticas, aftas recurrentes, neuropatía, migraña, ataxia cerebelosa y dermatitis herpetiforme. Además, existe el reconocimiento cada vez más acentuado de la relación entre la EC y otras enfermedades autoinmunes como hipo o hipertiroidismo, enfermedades de la colágena, vitiligo, síndrome de Soëgren y otras más.

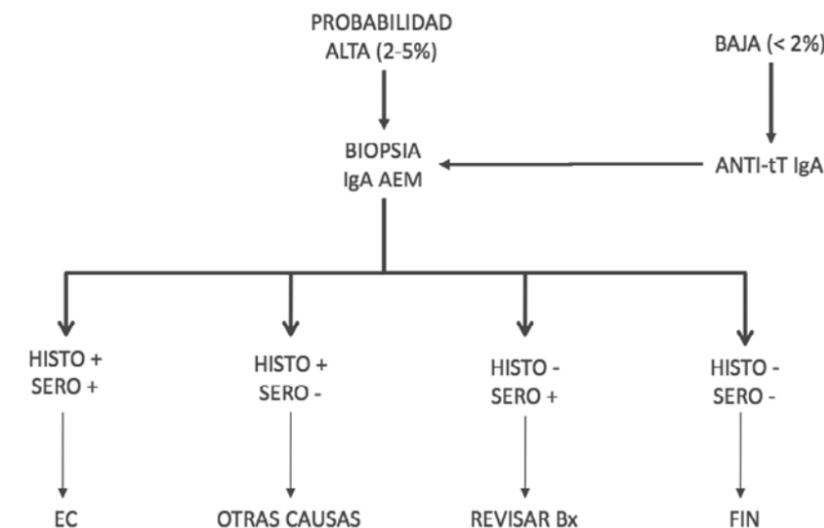
Por último es necesario tomar en cuenta a un grupo especial de personas que, sin tener síntomas y detectados por métodos de escrutinio tienen EC asintomática (silente de acuerdo a otros autores) o potencial. Esta última caracterizada por la positividad de auto anticuerpos sin datos clínicos ni alteraciones histológicas y que suelen verse en familiares de primer grado de enfermos celiacos (12).

DIAGNÓSTICO

Se establece mediante la determinación de anticuerpos específicos. Ante un cuadro clínico compatible la elevación de anti-tTg IgA 10 veces por arriba del valor de referencia es prácticamente diagnóstica. Cifras menores y aún en este rango de alteración algunos expertos sugieren estudios confirmatorios con anti-EMA y/o biopsia de mucosa duodenal. Si bien la positividad de ambos anticuerpos es concluyente para muchos la biopsia de mucosa duodenal sigue siendo el estándar ideal de diagnóstico.

Una estrategia práctica de diagnóstico se muestra en la figura 1. En ella se parte de la prevalencia de EC que en nuestro medio es menor a 1%. Como puede advertirse la existencia de atrofia de vellosidades en ausencia de auto-anticuerpos debe hacernos sospechar que la enteropatía no se debe a la ingesta de gluten. La geno-tipificación solicitando HLA DQ8/DQ2 puede ayudar a excluir la posibilidad de EC. En caso de que el individuo exprese alguno de los alelos y si la sospecha clínica es elevada se deberá ensayar una dieta sin gluten durante 12 meses y repetir el estudio histológico, si las lesiones se corrigen estamos ante una EC seronegativa variedad que corresponde a 15% de los casos.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en los enfermos con sospecha clínica de Enfermedad Celiaca



ENFERMEDAD CELIACA REFRACTARIA

La respuesta clínica a la dieta libre de gluten es relativamente rápida sin embargo, en algunos enfermos los síntomas persisten a pesar de llevarla de manera estricta. Se considera EC refractaria cuando persiste la sintomatología y atrofia de vellosidades a pesar de seguir una dieta libre de gluten por 6 a 12 meses. El tratamiento en este grupo de enfermos es muy difícil.

No existen estudios aleatorizados y las recomendaciones se basan en reportes de casos y estudios observacionales. Es por otro lado, una presentación rara y más agresiva que la EC convencional.

SENSIBILIDAD A GLUTEN SIN ENFERMEDAD CELIACA

El conocimiento de que algunas personas presentan síntomas abdominales cuando consumen productos con gluten pero sin criterios para integrar el diagnóstico de EC ha motivado numerosas reuniones con la idea de clasificar, de manera más apropiada, a los trastornos relacionados con la ingesta de gluten (TRIG). Dentro de este grupo de enfermos, la SGNC ha ido ganando un sitio importante. Por un lado, parece ser más frecuente que la EC y por el otro, es una fuente importante de ingresos ya que personas sin una clara necesidad consumen productos libres de gluten.

Se desconoce el motivo por el cuál estos enfermos presentan síntomas. Tampoco se sabe el o los mecanismos fisiopatológicos si bien, se han descrito alteraciones en la permeabilidad intestinal y producción de interleucinas y otras citocinas que sugieren, a diferencia de lo demostrado en personas con EC, la participación preponderante de la inmunidad innata (13-17).

La SGNC representa un reto diagnóstico. Ni los síntomas ni los exámenes de laboratorio permiten separar esta entidad de la EC. Recientemente evaluamos las características clínicas de 78 enfermos con TRIG. Treinta y dos fueron clasificados como SGNC en base a: 1. Síntomas abdominales presentes cuando ingerían alimentos con trigo, cebada o centeno, 2. Mejoría al llevar una dieta sin gluten, 3. Auto anticuerpos negativos, 4. Mínimas o nulas alteraciones histológicas. Ni los datos clínicos ni los exámenes de laboratorio permitieron diferenciar a éstos de los sujetos con EC.

Las únicas diferencias fueron la edad de presentación y el índice de masa corporal menor en los celiacos y la existencia de otras enfermedades autoinmunes, más frecuentes en EC. El hecho de que, veinticinco de los 32 enfermos con SGNC presentaran anticuerpos IgG contra gliadina nativa sugiere que algún mecanismo inmunológico podría estar participando en la fisiopatología de esta entidad.

- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo Definition for Coeliac Disease and Related Disorders. *Gut* 2013; 62:43-52.
- DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, et al. Prevalence of Gluten-free Diet Adherence Among Individual Without Celiac Disease in USA: Results From The Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:921-925.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolisenk J, et al. Spectrum of gluten related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10:13.
- Shamir R, Heyman MB, Koning F, et al. Celiac Disease: Past, Present and Future Challenges. Dedicated to the memory of our friend and colleague, Prof David Bransky (1944-2013). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 (Suppl. 1): S1-S4.
- Zhernakova A, Wijmenga C. HLA and Non-HLA genes in Celiac Disease. Fasano A, Troncone R, Branski D (Ed): *Frontiers in Celiac Disease*. *Pediatr Adolesc Med*, Karger, 2008, Vol. 12, pp 32-35.
- Vader W, Stepniak D, Kooy Y, et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten specific T cell response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:12390-12395.
- Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol*. 2008; 45(4): 1171-8.
- Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012; 367(25): 2419-26.
- Catassi C, Anderson RP, Hill ID, Koletzko S, Lionetti E, Mouane N, et al. World perspective on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(5):494-9.
- Remes-Troche JM, Nuñez-Alvares C, Uscanga-Domínguez LF. Celiac disease in Mexican population: an update. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(2):283-4.
- Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1538-1544 .
- Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):219-31.
- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease, double blind randomized placebo controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:508-514
- Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med*. 2011; 9:23.
- Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(12):1898-906.
- Lundin KE, Alaedini A. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012; 22(4):723-34.
- Sanders DS, Aziz I. Non-celiac wheat sensitivity: separating the wheat from the chat! *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1908-12.

Abordaje diagnóstico y terapéutico de la distensión abdominal

Dr. Max J. Schmulson Wasserman, MD, RFF

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). Hospital General de México.

INTRODUCCIÓN

La distensión abdominal es uno de los síntomas más frecuentes y molestos reportados por un gran grupo de pacientes. Puede dividirse en subjetiva (DS) y objetiva (DO). Para la primera, conocida como “*Bloating*” en Inglés, no existe una expresión en Español. Consiste en la sensación de exceso de gas, presión, inflamación o hinchazón del abdomen. Esta puede acompañarse o no de DO, definida como el incremento visible del perímetro abdominal.

La DS tiene una prevalencia del 6 a 31% en la población general.¹ Además, la distensión abdominal es muy frecuente en pacientes con Trastornos Funcionales Gastrointestinales (TFGIs), especialmente en Síndrome de Intestino Irritable (SII).² Por otra parte, es más frecuente en mujeres que en hombres con SII: 70% vs 56%.³ También es frecuente en sujetos con dispepsia: 42% y dispepsia funcional (DF): 50%.¹ En México, la distensión abdominal fue el síntoma más frecuentemente reportado por los pacientes con SII: 97%,⁴ siendo más común en los pacientes con SII-No Clasificable (SII-NC): 100%, seguido por aquellos con SII con Estreñimiento (SII-E): 97.7%, Diarrea (SII-D): 96.8% y finalmente Mixtos (SII-M): 95.5%.⁴ Específicamente en cuanto a la Distensión Abdominal Funcional, en México hemos encontrado una frecuencia del 10.8% en la población abierta,⁵ y del 21% en voluntarios.³

CAUSAS DE LA DISTENSIÓN ABDOMINAL EN TFGIs

Los mecanismos fisiopatológicos de la distensión abdominal no se conocen a ciencia cierta pero se han atribuido múltiples factores como son el exceso en la acumulación de gas o líquido dentro del intestino,⁶ retardo en el tránsito intestinal, intolerancia y malabsorción de carbohidratos, retención hídrica, aumento de la lordosis lumbar y alteraciones psicológicas.^{7,8} El incremento del gas parece estar relacionado con las bacterias productoras de metano, pero también con la producción de hidrógeno, especialmente luego de la ingesta de lactosa.⁶ Así mismo, puede estar relacionado con alteraciones de la microbiota (disbiosis) y/o sobrepoblación bacteriana del intestino delgado (SIBO).⁹ Además se han reportado anomalías de la sensibilidad visceral y percepción sensorial con alteración en los reflejos visceroviscerales y viscerosomáticos que pueden llevar a lo que hoy en día se ha denominado disineria abdominofrénica.⁸ Lo anterior se asocia con un aumento del diámetro anteroposterior del abdomen y por lo tanto con DS.¹⁰ En contraste, los pacientes con distensión objetiva, presentan un verdadero incremento del contenido del gas intestinal que relaja el diafragma y lleva a la expansión de la pared abdominal (distensión visible), seguramente por alteración en los reflejos visceroviscerales; probablemente secundario a una alteración en el tránsito intestinal y o colónico subyacente que predispone a la acumulación de gas intraluminal.¹⁰ Si bien se han relacionado múltiples factores con la distensión abdominal, lo más seguro es que

se trate de un fenómeno multifactorial del cual falta mucho por conocer.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Existen pocas evidencias sobre el diagnóstico de la distensión abdominal y no se cuenta con un parámetro para evaluar el grado de distensión. Así mismo, la principal limitante para investigar la DS en nuestro medio, es el hecho de que no existe un término en Español para “*Bloating*”. Según los médicos en Latinoamérica, el término más frecuentemente utilizado por los pacientes en la región es distensión, seguido por inflamación abdominal, meteorismo y otras múltiples expresiones incluyendo plenitud abdominal, abdomen inflado, borborismo, dispepsia, llenura, gas, flatulencia, sensación de estar embarazada, hinchazón, pesadez, síndrome de intestino irritable, embarazo/embaramiento y entamborado.¹¹ Recientemente hemos llevado a cabo un estudio en pacientes que asistieron a una consulta particular de Gastroenterología de alto nivel socioeconómico en el poniente de la Ciudad de México.¹² El 63.2% consultó por síntomas relacionados con gas, 14.7% por cambios del hábito intestinal, 10.3% por dolor abdominal, 8.8% por reflujo gastroesofágico y 2.9% por otros síntomas. Solamente el 53% comprendió la expresión “Distensión Abdominal”, Luego de explicarle a todos los pacientes el significado de esta (objetiva), los pacientes reportaron utilizar las expresiones Inflamación: 47.1%, Distensión/Inflamación: 5.9%, Hinchazón, Botado, Abotigado: 1.5% cada una y 42.6% no respondió. Inflamación abdominal fue la más utilizada independientemente de que los pacientes entendieran o no la expresión “Distensión Abdominal” y menos del 19% reportó que puede diferenciar DO de DS.¹² Lo anterior implica que la distensión no pueden ser evaluada mediante interrogatorio por lo que se sugiere utilizar pictogramas que permitan a los pacientes y sujetos de investigación definir la presencia de DS, DO o ambas. Carruthers y cols., llevaron a cabo un estudio en pacientes con SII-Roma II.¹³ En cuanto a la DS, un pictograma con una imagen del embarazo seguida de otro con las manos agarrando un globo rojo en

el abdomen, fueron los más relacionados con DS en pacientes con SII en comparación con los controles.¹³ Nosotros hemos propuesto pictogramas genéricos para la DS y DO que deben ser validados.^{11,14}

Tack y cols., investigaron si además de los descriptores verbales, el uso de pictogramas que simbolizan la naturaleza de los síntomas, incrementaban la comprensión de los mismos en pacientes con DF (Llenura postprandial, saciedad temprana, dolor epigástrico, quemazón epigástrica, DS centrada en el abdomen superior, náuseas, vómito, pirosis, regurgitación).¹⁵ El uso de pictogramas incrementó la concordancia de la calificación de los síntomas por los pacientes con aquella realizada por los médicos.¹⁵

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DISTENSIÓN ABDOMINAL FUNCIONAL

También se ha definido la Distensión Abdominal Funcional como un TFGI que según Roma III, incluye los siguientes criterios: 1. Presencia recurrente de sensación de distensión abdominal o distensión visible al menos durante 3 días al mes en los 3 meses previos; 2. Criterios insuficientes para DF, SII o cualquier otro TFGI. (Los criterios deben estar presentes durante los 3 meses previos pero deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico).⁷ La razón por la cual los pacientes no deben llenar criterios para DF y/o SII se basa en que de acuerdo con los criterios para DF, la DS en el epigastrio es un criterio de apoyo diagnóstico en el Síndrome de Estrés Postprandial, y en SII el síntoma principal es el “dolor o malestar abdominal recurrente”, malestar definido como una sensación incómoda no descrita como dolor, la cual puede incluir DS.¹⁶ Lo anterior sin descontar que si bien la DS y DO no son criterios diagnósticos para el estreñimiento crónico (EC), pueden estar presentes en este trastorno y medicamentos como el Tegaserod, Lubiprostone, Linaclotide y Prucalopride, han demostrado mejorar la distensión en estos pacientes.^{7,17,18}

OTRAS CAUSAS DE DISTENSIÓN ABDOMINAL (GLUTEN, FODMAPs, OPIOIDES)

La distensión abdominal se puede presentar en otros trastornos que deben ser reconocidos por su asociación con los TFGIs. Tal es el caso de la Sensibilidad al Gluten No Celíaca (NCGS por sus siglas en Inglés), la malabsorción a los FODMAPs y la Disfunción Intestinal por Opioides. La NCGS definida como la presencia de síntomas intestinales (por ej. dolor abdominal, DS, diarrea) y extraintestinales (por ej. cefalea, fatiga, irritabilidad) desencadenados con la ingesta de gluten en ausencia de marcadores serológicos para Enfermedad Celíaca o daño de la mucosa, pero con la presencia variable de Anti-gliadinas (IgG/IgA) y la desaparición de los síntomas con dieta libre de gluten, es un trastorno recientemente reconocido.¹⁹ En un estudio Italiano, el NCGS se asoció hasta en el 47% de los casos con SII, 35% de intolerancias alimenticias y 22% de alergias mediadas por IgG.²⁰ Sin embargo, los resultados son controversiales en cuanto a la mejoría de la DS con dieta libre de gluten en pacientes con SII que presentan NCGS.²¹ De hecho, el gluten no parece desencadenar síntomas en pacientes con NCGS luego de una dieta baja en FODMAPs, lo cual indica que en muchos de estos pacientes los fructanos contenidos en el trigo (FODMAPs) y no el gluten, son la causa de los síntomas.²¹

Los FODMAPs, sigla que corresponde a Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polioles Fermentables, constituyen otra de las causas de distensión abdominal mediada por la producción de hidrógeno por fermentación bacteriana que a su vez desencadenaría hipersensibilidad visceral o por modificación de la microbiota.^{22, 23} No todos los FODMAPs producirían síntomas, solo aquellos que son malabsorbidos y fermentados como los fructanos y galactoligosacáridos (GOS). El resto producirá síntomas en los pacientes que tienen malabsorción específica a cada uno de ellos como la fructosa, lactosa, sorbitol y manitol lo cual es del 18% en la población general y 45 y 25% para fructosa y lactosa en SII, respectivamente.²²

El Síndrome de Intestino Narcótico (NBS por sus siglas en Inglés) ocurre en una pequeña proporción de pacientes que utilizan opioides crónicamente y consiste en la presencia de dolor abdominal intermitente que incrementa en severidad a pesar de escalar las dosis de opioides para el manejo del dolor.²⁴ El dolor abdominal es mediado por una alteración nociceptiva a nivel del sistema nervioso central producto de un proceso inflamatorio en la médula espinal y alteración en la actividad de receptores opioides y substratos neuroanatómicos relacionados. El NBS debe ser diferenciado de la Disfunción Intestinal por Opioides que consiste en la presencia de efectos secundarios desencadenados a nivel periférico por los opioides, lo cual incluye síntomas como DS y/o DO (objeto de este capítulo).²⁴

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

No existe hasta el momento un estudio diagnóstico propio para la DS y DO, y estos se realizan mas con el objeto de descartar enfermedades orgánicas o trastornos asociados²⁵ que puedan producir distensión abdominal. Tal es el caso de la Enfermedad Celíaca en la cual la presencia de anticuerpos Anti-gliadina deamidada IgA e IgG y Anti-transglutaminasa tisular, así como la expresión de los alelos HLA-DQ2 y/DQ8 (estos últimos muy sensibles), harían el diagnóstico lo cual requeriría confirmación con biopsia de intestino delgado por endoscopia.²⁶ En NCGS puede haber Anti-gliadinas pero sin cambios histológicos.

Tampoco hay una prueba diagnóstica para la malabsorción a los FODMAPs. Sin embargo, ante la sospecha de malabsorción a la lactosa o fructosa, las pruebas de aliento con estos substratos pueden ser de ayuda.²⁵ La prueba de aliento con lactosa ha sido utilizada para pacientes con deficiencia de lactasa ya que se ha visto que una mayor producción de hidrógeno se asocia con DS en estos pacientes;⁶ y la determinación del gen de la lactasa también se encuentra disponible.²⁷ En caso de SIBO, en algu-

nos centros se realiza prueba de aliento con lactulosa lo cual en realidad es inespecífica para este diagnóstico pero puede guiar sobre la presencia de esta alteración.²⁵ Otras pruebas dependerán de los diagnósticos diferenciales como causa de distensión, incluyendo materia fecal para descartar infecciones, carotenos para malabsorción, vaciamiento gástrico por medicina nuclear para gastroparesia, manometría esofágica y/o antroduodenal para pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática o incluso endoscopia con toma de biopsias del duodeno y/o colonoscopia. Además biometría hemática y química sanguínea, Rx de abdomen simple, esófagograma, tránsito intestinal, colon por enema y/o manometría anorrectal.

PERFIL CLÍNICO MULTIDIMENSIONAL (PCMD)

El PCMD fue desarrollado recientemente por la Fundación de Roma con el objeto de caracterizar la multidimensionalidad de los pacientes tanto en la clínica como para estudios de investigación.²⁸ Comprende 5 categorías que incluyen una amplia gama de características clínicas y biopsicosociales que permiten describir a cada paciente y decidir de forma individualizada el tratamiento. Este sistema está fuera del alcance de este capítulo, pero la Tabla 1 describe las categorías del PCMD y las posibilidades correspondientes a la Distensión Abdominal Funcional.²⁸ Un ejemplo de un paciente con distensión abdominal sería: A. Categoría Diagnóstica: Distensión Abdominal Funcional; B. Modificador Clínico: Sensibilidad a FODMAPs; C. Impacto en Actividades Diarias: Moderado a Grave; D. Modificador Psicosocial: Ansiedad; E. Modificadores fisiológicos y/o biomarcadores: prueba de aliento con fructosa positiva.

Tabla 1. Categorías del PCMD en Distensión Abdominal Funcional

CATEGORÍAS	EJEMPLOS
A: Diagnóstico según criterios de Roma III	Distensión abdominal funcional
B: Modificadores clínicos	Fatiga, trastornos del sueño, síntomas postprandiales, NCGS, sensibilidad a FODMAPs, intolerancia a la lactosa, SIBO
C: Impacto en actividades diarias	Ninguno, leve, moderado, grave
D: Modificadores Psicosociales	DSM-5, HAD. Eventos traumáticos de la vida, signos psicológicos de alarma de Roma (por ejemplo: ansiedad, depresión, historia de abuso físico o sexual)
E: Modificadores fisiológicos y/o biomarcadores (tipo y severidad)	Manometría, barostato para sensibilidad visceral, imagenología, pruebas de aliento

TRATAMIENTO DE LA DISTENSIÓN ABDOMINAL

Debido a la falta de una explicación fisiopatológica clara, no existe un tratamiento universalmente efectivo para el manejo de este problema, lo cual lo convierte en un verdadero reto en la práctica clínica.²⁹ En una revisión de la literatura que publicamos en el 2011, analizamos todos los tratamientos que habían sido evaluados en estudios controlados.⁷ Identificamos 89 estudios de los cuales 18% evaluaron tratamientos en pacientes con DF, 61% en SII, 10% en EC, 10% con otros TFGIs y ninguno en Disten-

sión Abdominal Funcional.⁷ Los estudios fueron heterogéneos en los criterios diagnósticos de los diferentes trastornos y en las variables de desenlace utilizadas. Se concluyó que solo el Tegaserod y el Lubiprostone mostraron superioridad sobre el placebo en la distensión en pacientes con SII-E, la Rifaximina en pacientes con SII-No E y los probióticos *Bifidobacterium infantis* 35624 en SII en general y *Bifidobacterium animalis en SII-E*.⁷ Desde entonces, varios estudios controlados han demostrado efectividad con otras medidas terapéuticas. A continuación revisaremos todas las posibilidades terapéuticas.

Tabla 2. Intervenciones terapéuticas para la distensión abdominal.

INTERVENCIÓN	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	TRASTORNO
Modificaciones	Libre de gluten	Enfermedad celiaca NCGS
Dietéticas	Baja en FODMAPs	Mala absorción / Sensibilidad a FODMAPs
Antiespasmódicos	Bromuro de Otilonio	SII
Combinaciones que contienen antiespasmódicos	Bromuro de Pinaverio + Simeticona Bromuro de Alverina + Simeticona	SII SII
Procinéticos	Tegaserod	SII-E SII-No D EC
	Prucalopride	EC
Secretagogos	Lubiprostone	SII-E EC
	Linacotide	SII-E EC
Inhibidores de recaptura de serotonina	Fluoxetina?	SII
	Citalopram	SII
Probióticos	Bifidobacterium infantis 35624	SII
	Bifidobacterium lactis/ animalis DN- 173 010	SII-E Distensión subjetiva
Antibiótico luminal	Rifaximina	SII-No E
Otras alternativas	Suspender IBPs	SII Distensión subjetiva
Tratamientos futuros	Transplante de microbiota fecal	SII Refractario
	Hipnoterapia	SII Refractario
	Biorretroalimentación dirigida a la respiración	Disinergia abdominofrénica

NCGS: Sensibilidad al Gluten No Celíaca; FODMAPs: Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polioles Fermentables; SII: Síndrome de Intestino Irritable; SII-E: SII con Estreñimiento, SII-No D: SII sin Diarrea, SII-No E: SII sin Estreñimiento, EC: Estreñimiento Crónico Funcional; IBPs: Inhibidores de la Bomba de Protones.

Intervenciones Dietéticas: La dieta libre de gluten está indicada no solo en pacientes con DS por Enfermedad Celíaca, sino también en aquellos con NCGS, pero se requieren estudios controlados para determinar la respuesta en este último grupo. Además hay que tener en cuenta que muchos de estos pacientes en realidad no son sensibles al gluten sino a los fructanos y GOS del trigo.²⁶ En SII, se ha demostrado que la dieta baja en estos componentes, es superior al placebo en el porcentaje de pacientes que mejora la DS.³⁰ Se estima que 3 de cada 4 pacientes con SII mejoran con dieta baja en FODMAPs y en algunos países se considera una estrategia de tratamiento para SII en nivel primario de atención.^{26,31}

Antiespasmódicos: Los resultados son controversiales. Por ejemplo, el Bromuro de Otilonio mostró en un estudio controlado multinacional en pacientes con SII, que disminuyó la severidad de la DS.³² En contraste, en otro estudio comparando 20, 40 y 80 mg TID vs placebo por 4 semanas, la DS disminuyó a las 4 semanas pero sin diferencias entre los grupos. Un metaanálisis de antiespasmódicos disponibles en México (Mebeverina, Bromuro de Otilonio, Bromuro de Pinaverio y Bromuro de Pinaverio+Simeticona), reportó que solo la última combinación fue efectiva sobre la DS.³³ De hecho, un estudio controlado con placebo de 12 semanas demostró que la combinación de 100 mg Bromuro de Pinaverio mas Simeticona 300 mg (BP+S), BID, fue superior en la mejoría de la DS. Este efecto se observó desde la cuarta semana de tratamiento con un tamaño del efecto del 21%.³⁴ Así mismo, el BP+S disminuyó significativamente el número de días a la semana con DS sin encontrarse diferencias en cuanto a la DO.³⁴ Otra combinación de Citrato de Alverina 60 mg mas Simeticona 300 mg (CA+S), TID, no demostró superioridad sobre el placebo en el manejo de la DS en un estudio controlado. Sin embargo, en un estudio más reciente con un diseño pragmático de tratamiento A Demanda por 6 meses, comparando CT+S vs tratamiento usual determinado por los médicos participantes, el 33% de los pacientes tratados con CA+S

vs 11% con placebo, reportaron ausencia de DS al final del estudio.³⁵

Procinéticos: El Tegaserod, en dosis de 6 mg, 30 minutos antes del desayuno y cena, es efectivo en reducir la intensidad de la DS y número de días con este síntoma en pacientes con SII-E, SII-No D y EC.⁷ El Prucalopride es otro agonista selectivo de los receptores de 5-HT₄ del colon que ha sido aprobado para el manejo del EC. Si bien no ha sido evaluado sobre la DS, un análisis integrado de tres estudios controlados con placebo de 12 semanas en mujeres con EC refractario a laxantes, concluyó que Prucalopride en dosis de 2 mg al día presentó un alto efecto sobre la DS evaluada mediante la escala de severidad PAC-SYM.¹⁸ Otro análisis sobre 4 estudios en pacientes Asiáticos y No Asiáticos con EC, de los cuales 89% fueron mujeres, confirmó que 2 mg de Prucalopride mejoraron significativamente la DS.^{36,37}

Secretagogos: Como se mencionó anteriormente, el Lubiprostone, un activador de los canales de cloro tipo 2 (CIC2) en dosis de 8 mcg BID en pacientes con SII, mejoró significativamente la severidad de la DS con respecto a la basal en los Respondedores (mejoría global en 2 de 3 meses de tratamiento) vs No Respondedores al tratamiento.³⁸ En un seguimiento abierto a 36 semanas, el Lubiprostone continuó disminuyendo la severidad de la DS.³⁹ En EC, el Lubiprostone en dosis de 24 mcg BID durante 4 semanas también mejoró la DS en las semanas 2 y 3 vs placebo,⁴⁰ y en seguimiento abierto hasta las 48 semanas.⁴¹

El Linaclotide, un agonista de la guanilato ciclasa C que genera guanosin monofosfato cíclico (GMPc) tanto a nivel intra como extracelular y estimula los canales transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) incrementando la secreción de agua y bicarbonato y mejorando el tránsito intestinal, ha sido aprobado para el EC y SII-E. En dos estudios en EC, 145 y 290 mcg de Linaclotide fueron superiores al placebo en la mejoría de la DS, así como en el porcentaje de pacientes que reportaron una disminución en la intensidad en 9 de 12 semanas.¹⁷ En SII-E, la dosis de 290 mcg,

también fue superior al placebo a las 12 y 26 semanas de tratamiento.⁴²

Agentes Serotoninérgicos/Antidepresivos: Una reciente revisión sistemática sobre el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en SII concluyó que la Fluoxetina mejoró significativamente la DS luego de 12 semanas, hallazgo que se contraponen con otro estudio de 6 semanas previamente publicado.⁴³ En un estudio aleatorizado controlado con placebo, Citalopram 20 mg/día en las primeras 3 semanas y 40 mg/día en las siguientes 3 semanas de tratamiento, disminuyó el número de días y la severidad de DS.⁴⁴

Prebióticos, Probióticos y Simbióticos: Una reciente revisión sistemática y metaanálisis sobre el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos en el SII y en EC, identificó 43 estudios aleatorizados controlados elegibles para el análisis.⁴⁵ Con respecto a la DS en SII, los probióticos mostraron una menor persistencia de la DS en comparación con el placebo. El género *Bifidobacterium* es el que ha mostrado efectividad. Sin embargo hay escasos datos con respecto a prebióticos y simbióticos.⁴⁵ En cuanto al EC no hay datos suficientes para el manejo de la distensión abdominal.⁴⁵ Se requieren mayores estudios para determinar las especies y cepas que son benéficas así como las dosis requeridas.

Antibióticos Luminales: En una reciente revisión basada en evidencias en SII, se concluyó que Rifaximina en dosis de 400 mg TID por 10 días o 550 mg TID por 14 días, es efectiva en la mejoría de la DS en SII.⁴⁶ Por su parte, una revisión sistemática y metaanálisis identificó 4 estudios que analizaron el efecto sobre la DS en SII, concluyendo que la tasa de respuesta fue del 42% con Rifaximina vs 32% con placebo, lo cual fue significativo.⁴⁷

Otras Alternativas: La Fundación de Roma ha recomendado suspender inhibidores de Bomba de Protones (IBPs) como una medida inicial para modificar la disbiosis en SII, si bien su efectividad está por determinarse.⁴⁸ Nosotros hemos estudiado 1851 pacientes a lo largo de México que reci-

bieron IBPs.⁴⁹ De ellos, el 60% presentaba DS y más de 55% de ese grupo reportaron que la distensión había aparecido luego de iniciar los IBPs. A su vez, un subgrupo de pacientes recibió tratamiento para sus síntomas incluyendo antiespasmódicos, antibióticos (82% Rifaximina), procinéticos y antiflatulentos, pero los pacientes consideraron con mayor frecuencia de respuesta satisfactoria a los antibióticos.⁴⁹ Por otra parte, el trasplante de microbiota fecal es una opción potencial. En una serie de 13 mujeres con SII refractario, la mitad reportó disminución de DS, pero se requiere el conocimiento de la microbiota propia del SII y estudios controlados.⁵⁰

La Hipnoterapia también ha mostrado mejorar significativamente la severidad de la DS en pacientes con SII refractarios a tratamiento.⁵¹ De otro lado, considerando la disineria abdominofrénica descrita por el grupo de Barcelona, los mismos investigadores estudiaron Biorretroalimentación dirigida a la respiración y guiada por electromiografía, en pacientes con SII-E, Distensión Abdominal Funcional y SII-Alternante (SII-A) con episodios discretos de DO.⁵² Mostraron una reducción en la actividad de los músculos intercostales y del diafragma, activación del oblicuo interno y reducción el perímetro abdominal.⁵²

CONCLUSIÓN

La distensión abdominal puede ser subjetiva y objetiva pero no existe una expresión en Español para la primera. Ambas son muy frecuentes en la población general y en especial en pacientes con TFGIs. Debido a que la causa fisiopatológica subyacente de la distensión abdominal no se conoce a ciencia cierta, no existe una prueba diagnóstica específica para estudiarla, como tampoco existe un tratamiento universalmente efectivo. Estos han sido evaluados en estudios clínicos para otros TFGIs en los cuales la distensión abdominal ha sido valorada como una variable secundaria. Con base en lo anterior, las modificaciones dietéticas, antiespasmódicos, procinéticos, secretagogos, probióticos y antibióticos luminales, pueden ser efectivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiang X, Locke GR, 3rd, Choung RS, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Prevalence and risk factors for abdominal bloating and visible distention: a population-based study. *Gut* 2008;57:756-63.
2. Chang L, Lee OY, Naliboff B, Schmulson M, Mayer EA. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3341-7.
3. Schmulson M, Adeyemo M, Gutierrez-Reyes G, et al. Differences in gastrointestinal symptoms according to gender in Rome II positive IBS and dyspepsia in a Latin American population. *Am J Gastroenterol* 2010;105:925-32.
4. Schmulson M, Vargas JA, Lopez-Colombo A, Remes-Troche JM, Lopez-Alvarenga JC. [Prevalence and clinical characteristics of the IBS subtypes according to the Rome III criteria in patients from a clinical, multicentric trial. A report from the Mexican IBS Working Group.]. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:427-38.
5. Lopez-Colombo A, Morgan D, Bravo-Gonzalez D, Montiel-Jarquín A, Mendez-Martínez S, Schmulson M. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:606174.
6. Zhu Y, Zheng X, Cong Y, et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1516-25.
7. Schmulson M, Chang L. Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1071-86.
8. Houghton LA. Bloating in constipation: relevance of intraluminal gas handling. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:141-50.
9. Bixquert Jimenez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last? *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:553-64.
10. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada JR. Abdominal distention results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009;136:1544-51.
11. Schmulson Wasserman MJ. Distensión Abdominal. . In: Schmulson Wasserman MJ, ed. 100 Preguntas clave...en Trastornos Funcionales Gastrointestinales: Permanyer México. ; 2014:63-70.
12. Mejía-Ríos LC, Schmulson M. Los pacientes Mexicanos no entienden que es la distensión abdominal. *Rev Gastroenterol Méx* 2014;79.
13. Carruthers HR, Morris J, Tarrrier N, Whorwell PJ. Reactivity to images in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:131-42.
14. Schmulson M. Understanding bloating and distension. *Digestive health matters* 2013:3-5.
15. Tack J, Carbone F, Holvoet L, Vanheel H, Vanuytsel T, Vandenberghe A. The use of pictograms improves symptom evaluation by patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:523-30.
16. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
17. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011;365:527-36.
18. Tack J, Stanghellini V, Dubois D, Joseph A, Vandeplassche L, Kerstens R. Effect of prucalopride on symptoms of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:21-7.
19. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1898-906; quiz 907.
20. Volta U, Bardella MT, Calabro A, Troncone R, Corazza GR. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014;12:85.
21. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8 e1-3.
22. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:261-8.
23. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012;142:1510-8.
24. Drossman D, Szigethy E. The Narcotic Bowel Syndrome: A Recent Update. *Am J Gastroenterol* 2014;2:22-30.
25. Rana SV, Malik A. Hydrogen breath tests in gastrointestinal diseases. *Indian J Clin Biochem* 2014;29:398-405.
26. Biesiekierski JR, Muir JG, Gibson PR. Is gluten a cause of gastrointestinal symptoms in people without celiac disease? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:631-8.
27. Di Stefano M, Terulla V, Tana P, Mazzocchi S, Romero E, Corazza GR. Genetic test for lactase non-persistence and hydrogen breath test: is genotype better than phenotype to diagnose lactose malabsorption? *Dig Liver Dis* 2009;41:474-9.
28. Drossman DA, Azpiroz F, Chang L, et al. Multidimensional clinical profile (MDCP) for the functional gastrointestinal disorders. 1st Edition ed. Raleigh, NC: The Rome Foundation; 2014.
29. Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastro-intestinal disorders: where are we and where are we going? *World J Gastroenterol* 2014;20:14407-19.
30. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2011;24:487-95.
31. Olano C, Lopez-Colombo A, Schmulson M. Management of irritable bowel syndrome in primary care. In: Simren M, Törnblom H, eds. *Clinical Insights: Irritable Bowel Syndrome: Diagnosis and Management*. UK: Future Medicine Ltd; 2013:149-70.
32. Clave P, Acalovschi M, Triantafillidis JK, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:432-42.
33. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77:82-90.
34. Schmulson MJ S-PJ, Vargas JA, Saez A, Crespo Y, Teramoto O, Remes-Troche JM, Lopez-Alvarenga JC. . Can pinaverium bromide plus simethicone improve bloating and objective abdominal distention during a 12-week randomized-clinical trial in IBS? A report from the Mexican IBS-Working Group. . *Gastroenterology* 2011;140:M1327.
35. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, Personnic S, O'Mahony V, Andro-Delestrain MC. On-demand treatment with alverine citrate/simethicone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract* 2014;68:245-54.
36. Choi SC, Zou D, Ke MY, et al. Chronic constipation-associated symptoms in Asians and non-Asians, and effects of 12-week prucalopride treatment: A pooled analysis of 4 randomized, placebo-controlled trials. *J Dig Dis* 2014.
37. Ke M, Tack J, Quigley EM, et al. Effect of Prucalopride in the Treatment of Chronic Constipation in Asian and Non-Asian Women: A Pooled Analysis of 4 Randomized, Placebo-controlled Studies. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:458-68.

38. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:329-41.
39. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, Scott C, Panas RM, Ueno R. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:587-99.
40. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170-7.
41. Lembo AJ, Johanson JF, Parkman HP, Rao SS, Miner PB, Jr., Ueno R. Long-term safety and effectiveness of lubiprostone, a chloride channel (ClC-2) activator, in patients with chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 2011;56:2639-45.
42. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702-12.
43. Bunde AW, Woodis CB. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of irritable bowel syndrome. *Ann Pharmacother* 2014;48:777-84.
44. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;55:1095-103.
45. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-61; quiz 6, 62.
46. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sanchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79:96-134.
47. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:28-35; quiz 6.
48. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159-76.
49. Schmulson M, Frati A. Encuesta sobre síntomas intestinales en pacientes que reciben inhibidores de bomba de protones (IBPs) *Rev Gastroenterol Méx* 2014;79(Supl. 2):36.
50. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:19-29.
51. Lindfors P, Unge P, Nyhlin H, et al. Long-term effects of hypnotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:414-20.
52. Barba E, Burri E, Accarino A, et al. Abdomino-Thoracic Mechanisms of Functional Abdominal Distension And Correction by Biofeedback. *Gastroenterology* 2014.

El papel del sobrecrecimiento bacteriano en el síndrome de intestino irritable

Dr. Aurelio López Colombo

Jefe del Departamento de Endoscopia

UMAE Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho

Puebla, Pue.

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional intestinal que se caracteriza por la presencia de dolor o malestar abdominal asociado a cambios en el hábito intestinal o alteraciones en la defecación y en el que el paciente experimenta alguna mejoría con la evacuación. (1) Se trata de un padecimiento crónico, que suele presentar remisiones y exacerbaciones. Probablemente es el trastorno funcional gastrointestinal más importante debido a su alta frecuencia, al deterioro que ocasiona en la calidad de vida de los individuos que lo padecen y a los altos costos que suponen su evaluación y tratamiento. En México los estudios realizados en comunidad han mostrado una prevalencia de SII de alrededor del 16 %. (2,3) Sin embargo, en poblaciones seleccionadas, la prevalencia fue tan alta como el 35 %. (4) Para entender el papel del sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO por sus siglas en inglés) en el SII es indispensable revisar la fisiopatología de este padecimiento. Se considera que el SII es un trastorno heterogéneo, es decir, no se trata de una sola enfermedad sino un complejo sintomático bien caracterizado, detrás del cual subyacen múltiples mecanismos fisiopatológicos. Este abordaje basado en síntomas se ha utilizado ya que no se ha identificado un marcador biológico o mecanismo fisiopatológico que explique por sí sólo las diferentes manifestaciones del SII. El modelo conceptual en el que se encuentra actualmente el SII sugiere la presencia de características genéticas que asociadas a aspectos ambientales modulan las respuestas fisiológicas de un determinado individuo (motilidad, sensación, respuesta inmune). Existen además factores psicosociales

de este individuo (que de alguna manera también pueden estar determinados por las características genéticas y ambientales) que interactúan con los factores fisiológicos. El resultado es la aparición de un complejo sintomático y de un determinado comportamiento asociado a éste. (5)

Hace poco más de una década Henry Lin y Mark Pimentel propusieron una idea radical: que el mecanismo fisiopatológico común para todas las alteraciones en el SII podía ser el SIBO. (6-8) Encontraron un sustento para su propuesta en evidencia científica como la que se describe a continuación.

LA DISTENSIÓN ABDOMINAL POSTPRANDIAL COMO SÍNTOMA UNIFICADOR EN SII.

En primer lugar, estos investigadores destacan que, independientemente de cuál sea el síntoma predominante, ya sea dolor, estreñimiento o diarrea, el 92 % de los pacientes con SII se queja de distensión abdominal postprandial y para 89 % de ellos la distensión abdominal es uno de los síntomas más molestos. (9) Estos investigadores señalan que, por su gran frecuencia en el SII, la distensión abdominal postprandial pudiera considerarse un marcador de este padecimiento, lo que apoya la posibilidad de un mecanismo fisiopatológico único.

MAYOR EXCRECIÓN INTESTINAL DE GAS EN SII

Señalan también que este síntoma puede deberse a una mayor producción de gas y que, aunque algunos estudios reportan que

no existen diferencias en la cantidad de gas intestinal en pacientes con SII y sujetos sanos, la medición de gas en estos estudios se realizó en ayuno, por lo que no se pueden establecer conclusiones con respecto a la distensión inducida por alimentos. En cambio, tanto la producción total de hidrógeno como la tasa máxima de excreción de gas fueron mayores en individuos con SII que en sujetos sanos posterior a la administración de lactulosa.(10-11). Dado que ningún tipo de intolerancia alimentaria específica ha podido explicar el aumento en la excreción de gas posterior a la ingestión de lactulosa, la fermentación anormal puede deberse más a las bacterias en intestino que a las características de los alimentos. El SIBO describe una expansión proximal de las bacterias que pueden justificar este aumento en la excreción de gas y provee un marco biológico plausible para explicar la distensión abdominal en SII.

PREVALENCIA DE SIBO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN SII

Dos estudios conducidos por Mark Pimentel en individuos con SII que reunían los criterios de Roma I mostraron una prevalencia elevada (78 y 84 %) de SIBO medido por prueba de aliento. (12-13) El segundo estudio fue un ensayo clínico controlado que además de mostrar diferencias en la prevalencia de SIBO (84 vs 20 %) entre pacientes y controles, también mostró diferencias en la normalización de los síntomas posterior a la primera semana de tratamiento, que se presentó en sólo 11 % de los pacientes tratados con placebo, en 37 % de los que recibieron antibiótico pero que no normalizaron la prueba de aliento y en 75 % de los pacientes que recibieron antibiótico y normalizaron la prueba de aliento ($p < 0.001$ ANOVA). Los autores sugieren que este tipo de respuesta es consistente con una fisiopatología de SII sensible a antibióticos. Lin y Pimentel también explican como el SIBO puede originar los síntomas no sólo de los paciente con predominio de la diarrea, sino también en aquellos con estreñimiento. Lo hacen con base en dos estudios de Pimentel en los que se demuestra que la excreción exclusiva de metano sólo se encuentra en paciente son

estreñimiento. El metano producido por cierto grupo de bacterias ha demostrado disminuir el tránsito intestinal y reducir la concentración postprandial de los niveles de serotonina plasmática (14-15).

LA MOTILIDAD ANORMAL EN INTESTINO DELGADO PUEDE EXPLICAR SIBO

Al comparar trazos manométricos de individuos con SII y controles sanos se identificó una disminución en la frecuencia de las ondas de contracción de la fase III del complejo motor migratorio, lo que pudiera explicar la presencia de SIBO y la retención de gas en intestino delgado. (16-17).

LA RESPUESTA INMUNE A BACTERIAS PUEDE EXPLICAR ALTERACIONES EN LA MOTILIDAD Y LA HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL

Se ha encontrado evidencia de activación de la respuesta inmune en la mucosa tanto de pacientes que desarrollan SII posterior a una gastroenteritis aguda (SII post infeccioso) como en pacientes sin este antecedente. En un estudio de 77 pacientes con SII, casi el 90 % de ellos presentó un número aumentado de linfocitos intraepiteliales activados independientemente del síntoma predominante o de las características de su presentación. (18) De hecho, la magnitud de la activación inmune fue más relevante en pacientes con SII sin historia de gastroenteritis. Estos hallazgos sugieren un papel de la inflamación en el SII y aunque no se ha determinado que origina este proceso de respuesta inmune, SIBO pudiera ser una de las explicaciones.

Los lipopolisacáridos y las endotoxinas de las bacterias Gram negativas aceleran el tránsito intestinal, lo que puede ser mediado por degranulación de mastocitos, activación del sistema inmune y producción de citocinas. (19) Se ha propuesto que un incremento de mastocitos en el íleon terminal pueda estar asociado a alteraciones de la percepción visceral en individuos con SII, lo que es consistente con el hallazgo de que los lipopolisacáridos bacterianos inducen hipersensibilidad visceral en ratas. (20-21)

LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE PUEDE EXPLICAR LAS ALTERACIONES EN LA INTERACCIÓN CEREBRO INTESTINO Y LA DISFUNCIÓN AUTONÓMICA EN SII

Se ha descrito la presencia de anomalías en la función del sistema nervioso autónomo en pacientes con SII. El SIBO podría explicar estas alteraciones como consecuencia de la interacción entre el sistema inmune y el sistema nervioso autónomo. (22) En modelos animales, la inflamación induce múltiples cambios en el cerebro que incluye la activación neuronal documentada, entre otras cosas, por la elevación en la concentración de factor liberador de corticotropina y cambio en los niveles de neurotransmisores. (23-24) Por lo tanto, la alteración en la interacción cerebro-intestino puede ser parte de una respuesta sistémica a la inflamación inducida por la presencia de antígenos bacterianos en intestino delgado.

¿PUEDE EL SIBO EXPLICAR DE MANERA INTEGRAL LA FISIOPATOLOGÍA DEL SII?

Las evidencias presentadas en los párrafos anteriores le permiten a Henry Lin proponer a SIBO como un modelo conceptual, biológicamente plausible, que explique las manifestaciones intestinales y extraintestinales del SII de una manera integrativa que no ha sido lograda por otros abordajes conceptuales que parecen centrarse más en la diferencias de los individuos con SII. (8) Si esta hipótesis se probara cierta, tendría implicaciones relevantes, el SII se transformaría en una enfermedad orgánica y por lo tanto todos los esfuerzos se enfocarían a encontrar los mejores antibióticos para su tratamiento, la forma más segura de administrarlos o la manera de controlar la interacción entre el huésped y las bacterias intestinales. Sin embargo, esta hipótesis ha sido tomada con cautela por la comunidad científica y se le han hecho algunas críticas. (25) Entre las más importantes se encuentran las siguientes. La prevalencia de SIBO en SII encontrada por otros autores parece ser mucho menor a la que reportan Henry Lin y Mark Pimentel. Aunque el rango es muy amplio, algunos autores han llegado a identificar prevalencias tan bajas como del

10%. (26) Probablemente la prevalencia real se encuentre en un valor intermedio. En el mismo sentido, se ha cuestionado que la prueba de aliento sea un método adecuado para el diagnóstico de SIBO, ya que según algunos estudios su especificidad puede ser tan baja como del 44 %. (25) Quizá la crítica más relevante se encuentra en las expectativas de que el tratamiento antibiótico pueda resolver los síntomas de los pacientes con SII. Se ha propuesto a la rifaximina como una de las mejores opciones para el tratamiento del SIBO en SII debido a que es un antibiótico oral, de amplio espectro, no sistémico y con bajo riesgo de resistencias bacterianas. (27-28) Una revisión sistemática y metanálisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la rifaximina en el tratamiento del síndrome de intestino irritable mostró que el fármaco fue superior al placebo para la mejoría global de los síntomas (NNT 10.2) y para el control de la distensión abdominal (NNT 10.1) sin que hubiera diferencias en el número de eventos adversos. La ganancia terapéutica fue tan sólo modesta y semejante a la de otras alternativas terapéuticas. (29) Finalmente también se ha cuestionado qué se deberá hacer con los pacientes cuyos síntomas recurran, que se espera que sean la mayor parte por la condición recurrente del padecimiento. ¿Cuál será la eficacia de repetir el tratamiento? ¿Es suficientemente seguro? Actualmente se está llevando a cabo un nuevo estudio (Target 3) que pretende contestar la primera pregunta. (30) La información con que se cuenta hasta este momento parece señalar que la rifaximina se segura y bien tolerada por los pacientes con SII, sin que se hubiera presentado casos de colitis por C. difficile o mortalidad asociada. (31)

CONCLUSIONES

Podríamos concluir que esta propuesta de Henry Lin y Mark Pimentel ha traído resultados positivos. Si bien, la idea de integrar la sintomatología y fisiopatología del SII bajo un solo mecanismo fisiopatológico parece poco probable, esta propuesta no sólo cuenta con sustento científico y sea válida para un grupo de pacientes, sino que además ha llamado la atención de la comuni-

dad científica sobre el papel de la microbiota y de su interacción con el huésped en el SII, el cual es un campo de investigación fértil en la actualidad. Por otra parte, el advenimiento de la rifaximina ha aumentado el arsenal terapéutico en SII. La rifaximina ha mostrado ser particularmente útil para el control de la distensión abdominal, un síntoma frecuente y difícil de tratar en los individuos con SII.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin FA, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
- López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, Montiel-Jarquín A, Méndez-Martínez S, Schmulson M. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:606174.
- Valerio-Ureña J, Pérez-Sosa JA, Jiménez Pineda A, Cortázar-Benítez LF, Duarte-Velázquez ME, Prieto-Murguía EG y cols. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población abierta de la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Méx* 2006;71(Supl 2):124.
- Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, Gutiérrez-Reyes G, Gutiérrez-Ruiz MC, Robles-Díaz G, Morgan D. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis* 2006;24(3-4):342-7.
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;120:1377-1390.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 412-9.
- Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004;292:852-8.
- Chami TN, Schuster MM, Bohlman ME, Pullman TJ, Kamal N, Whitehead WE. A simple radiologic method to estimate the quantity of bowel gas. *Am J Gastroenterol* 1991;86:599-602.
- King TS, Ekua M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet*. 1998;352:1187-1189.
- Sen S, Dear KL, King TS, Hunter JO. Evaluation of hydrogen excretion after lactulose administration as a screening test for causes of irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:753-756.
- Pimentel M, Chow E, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3503-3506.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double blind, randomized controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:412-419.
- Lin HC, Pimentel M, Chen JH. Intestinal transit is slowed by luminal methane. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14:437.
- Pimentel M, Kong Y, Park S. IBS subjects with methane on lactulose breath test have lower post- prandial serotonin levels than subjects with hydrogen. *Dig Dis Sci*. 2004;49:84-87.
- Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Lin HC. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2002;47:2639-2643.
- Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001;48:14-19.
- Chadwick V, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;122:1778-1783.
- Wirthlin DJ, Cullen JJ, Spates ST, et al. Gastrointestinal transit during endotoxemia: the role of nitric oxide. *J Surg Res*. 1996;60:307-311.
- Coelho AM, Fioramonti J, Bueno L. Systemic lipopolysaccharide influences rectal hypersensitivity in rats: role of mast cells, cytokines, and vagus nerve. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279:G781-G790.
- Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PBJ. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1590-1595.
- Hasko G. Receptor-mediated interaction between the sympathetic nervous system and immune system in inflammation. *Neurochem Res*. 2001;26:1039-1044.
- Rivier C. Effect of peripheral and central cytokines on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Ann NY Acad Sci*. 1993;697:97-105.
- Carlson SL, Felten DL, Livnat S, Felten SY. Alternations of monoamines in specific central autonomic nuclei following immunization in mice. *Brain Behav Immun*. 1987;1:52-63.
- Drossman DA. Treatment for bacterial overgrowth in the irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med*. 2006;145:626-628.
- Walters B, Vanner SJ. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H2 breath test: comparison with 14C-D-xylose and healthy controls. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(7):1566-70.
- Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:557-63.
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):22-32.
- Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2012; 107(1): 28-35.
- ClinicalTrials.gov. Study to assess the efficacy and safety of rifaximin administered BID in the treatment of patients with diarrhea-associated irritable bowel syndrome. *Clinicaltrials.gov*. December 21, 2009.
- Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1161-8.

Microbiota y síndrome de intestino irritable

Dr. Miguel Á. Valdovinos Díaz

Profesor Titular de Gastroenterología UNAM

Jefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es uno de los trastornos funcionales más frecuentes del tubo digestivo, ocurre en el 15% de la población mundial.¹ Se caracteriza por la presencia de dolor abdominal crónico o recidivante, acompañado de alteraciones de las evacuaciones, diarrea o estreñimiento.

La fisiopatología del SII es compleja y se han identificado trastornos de la motilidad intestinal, inflamación de bajo grado, hipersensibilidad visceral, alteraciones del eje cerebro-intestino y comorbilidad psicológica.²⁻⁴ Recientemente, diversos estudios han mostrado que los pacientes con SII tienen una microbiota intestinal diferente de los sujetos normales.⁵

El presente capítulo analiza la evidencia que soporta la hipótesis de que una disbiosis o microbiota alterada, puede contribuir a la fisiopatología del SII.

ECOLOGÍA MICROBIANA DEL INTESTINO HUMANO

En el cuerpo humano reside una comunidad extensa de microbios conocida como microbiota. Se ha estimado que la microbiota humana tiene 10^{14} células, superando 10 veces más el número de células humanas.⁶ La mayor parte de microorganismos se encuentran en el tubo digestivo. Se calcula que en el estómago hay 10^1 - 10^3 microorganismos por gramo de contenido, 10^4 - 10^7 en el intestino delgado y de 10^{10} - 10^{13} en el colon.⁷ La composición microbiana varía según el segmento del tubo digestivo, en el estómago y duodeno predominan los gérmenes aeróbicos, los ae-

robios facultativos en el intestino delgado y los anaeróbicos estrictos en el colon.^{8,9} Así mismo, la composición bacteriana en la luz intestinal parece ser diferente de la que existe en la mucosa. Se han descrito 50 filos de bacterias de los cuales 10 habitan en el colon y 3 son los predominantes: Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacterias.^{10,11}

Múltiples son los factores que determinan la ecología microbiana del intestino, los genes y la respuesta inmune del huésped, y las condiciones medioambientales son los más importantes. Algunos factores son intrínsecos como la secreción de ácido gástrico, contenido de oxígeno, actividad motora gastrointestinal, moco, secreciones, péptidos antimicrobianos y la respuesta inmune; y otros extrínsecos, como condiciones al nacer, tipo de dieta, el uso de antibióticos, inhibidores de protones, procinéticos, laxantes, opiáceos, etc.

Diversas funciones han sido atribuidas a la microbiota intestinal, siendo las más importantes: protección contra patógenos entéricos, metabolismo energético, nutrición y respuesta inmune.

DISBIOSIS EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

La evidencia de que una microbiota alterada o disbiosis en el SII contribuye a la fisiopatología del SII proviene principalmente de los estudios en: 1) Sobrecrecimiento bacteriano, 2) SII-postinfeccioso y 3) Composición bacteriana de la microbiota en pacientes con SII y 4) Respuesta al tratamiento con antibióticos y probióticos

Sobrecrecimiento bacteriano (SCB) y SII.

Convencionalmente, el SCB se ha definido como la presencia de más de 105 bacterias por ml de contenido intestinal. Este concepto está basado en estudios hechos en pacientes postoperados con derivaciones intestinales. Utilizando este valor de corte, no se ha demostrado una mayor prevalencia de SCB en pacientes con SII.^{12,13} Sin embargo, cuando se utiliza un valor de corte de 10^3 , la prevalencia de SCB en pacientes con SII parece ser más relevante, pero se necesitan más estudios que lo corroboren.¹⁴

El diagnóstico de SCB también se ha sustentado con pruebas que miden el H_2 espirado en el aliento. Para ello se han utilizado diversos carbohidratos (glucosa, lactulosa, xilosa y sacarosa) y diferentes criterios para su interpretación. Esto ha mostrado resultados controversiales en relación a la prevalencia de SCB en pacientes con SII. Cuando se analizan los resultados de la prueba de aliento con lactulosa se ha encontrado una prevalencia de 33 al 84% de SCB en pacientes con SII. Esta gran variabilidad ocurre por la ausencia de estandarización de la prueba de aliento en relación a dosis del carbohidrato, duración de la prueba e interpretación de los resultados. Cuando se utiliza el cultivo como estándar de oro en el diagnóstico de SCB, la prueba de aliento con glucosa tiene una sensibilidad de 31% y especificidad de 81% y con lactulosa de 44% y 80%, respectivamente.^{15,16} Por otro lado, se ha observado que la positividad de una prueba de aliento no predice la respuesta a antibióticos. En resumen la hipótesis de SCB en SII sigue siendo controversial ya que está basada en pruebas de aliento. Probablemente en un futuro los estudios con técnicas de biología molecular que analicen la composición microbiana de la microbiota del intestino delgado contribuirán a definir esta controversia.

SII-Postinfeccioso

El desarrollo de SII después de un episodio de gastroenteritis infecciosa ocurre entre el 3.7% y 37% de los casos.¹⁷ En un metanálisis reciente se ha estimado que los pacientes con gastroenteritis infeccio-

sa (GI) tienen 6.5 veces mayor riesgo de desarrollar SII. Los factores de riesgo más importantes son género femenino, duración y gravedad de la infección, uso de antibióticos y comorbilidad psicológica.¹⁸

La GI produce una profunda depleción de la microbiota intestinal, aunque existen pocos estudios que analicen la composición microbiana de la microbiota durante y después de una gastroenteritis.¹⁹ En niños con GI se ha observado una disminución en el número de Bacteroides, Bifidobacterium, Lactobacillus y Eubacterium.²⁰ Así mismo se ha observado 10 veces menos bacterias anaerobias (Bacteroidacea y Eubacterium), cambios mínimos en los aerobios y 109 ufc/ml de patógenos. Los estudios recientes con técnicas moleculares han demostrado disminución de la diversidad microbiana, asociada al predominio de un subtipo bacteriano, que generalmente no es el patógeno original.²¹ La disminución en la población de bacterias anaerobias se ha relacionado con reducción en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) los cuales juegan un papel importante en la absorción de agua y electrolitos a nivel colónico. En pacientes con SII-D se ha demostrado disminución en la producción de AGCC, hallazgo que concuerda con una cantidad de anaerobios disminuidos. Estas evidencias son aún preliminares y se requiere un número mayor de estudios para definir las alteraciones de la microbiota que ocurren en el SII postinfeccioso.

Microbiota en SII

La composición microbiana de la microbiota intestinal en pacientes con SII ha sido evaluada mediante cultivo de heces y técnicas moleculares basadas en la extracción del DNA y amplificación de los genes 16S del RNA ribosomal bacteriano en muestras de heces fecales y de la mucosa colónica. Todos estos trabajos son estudios de casos y controles, la mayoría en población adulta y solamente un estudio en niños con SII. Los resultados de más de 25 estudios publicados muestran que la ecología microbiana de la microbiota de pacientes con SII es diferente de la de los sujetos normales.⁵ En muestras

evaluadas con cultivos se ha encontrado una menor población de lactobacilos y bifidobacterias y un aumento de las bacterias facultativas, principalmente de estreptococos, coliformes y de gérmenes anaerobios como *Clostridium*.^{22,23} Los estudios con técnicas moleculares han mostrado resultados controversiales por la heterogeneidad de las pruebas utilizadas, sin embargo se ha observado una reducción en la diversidad bacteriana y un incremento en la inestabilidad temporal de la microbiota intestinal. Varios estudios han mostrado incremento en la abundancia relativa de los Firmicutes principalmente en los *Ruminococcaceae spp* y del grupo de los *Clostridium* XIVa y una disminución de la abundancia relativa de Bacteroidetes.²⁴ Aunque se han hecho intentos por definir las alteraciones de la microbiota en los pacientes con los diferentes subtipos de SII (con diarrea, estreñimiento o mixtos), en este momento no hay resultados consistentes para establecer conclusiones, a excepción del *Methanovrebbacter smithii* que se ha encontrada con una mayor abundancia en muestras fecales de pacientes con SII-E.

La estandarización en las técnicas moleculares y el empleo de la metagenómica en la evaluación filogenética y funcional de la microbiota intestinal permitirá definir, en un futuro cercano, el papel de la disbiosis en el síndrome de intestino irritable.

Respuesta al tratamiento con probióticos y antibióticos

Probióticos: Diferentes cepas de probióticos han sido utilizado en el manejo del SII. Aparentemente estos agentes pueden tener efecto sobre algunos de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el SII como la hipersensibilidad visceral, dismotilidad, aumento de la permeabilidad intestinal, respuesta inmune y sobre la composición microbiana de la microbiota. Los probióticos se han usado en preparaciones con cepa única o en combinación y en cantidades variables. En una revisión sistemática reciente, el 75% de los estudios muestran un efecto favorable del probiótico sobre el placebo.²⁵ Sin embargo existe heterogeneidad importante en los

trabajos y los resultados en los desenlaces primarios son variables. Así, algunos agentes muestran mejoría en la flatulencia y distensión abdominal, otros en la sintomatología global. Con estos estudios no es posible definir cual microorganismo es el más efectivo, sin embargo en los estudios mejor diseñados *Bifidobacterium infantis* 35624, *Bifidobacterium lactis* DN 17310 y *Bifidobacterium bifidum* MIM-Bb75 y algunas mezclas de probióticos parecen ser los más útiles.²⁵

Antibióticos: Los antibióticos no absorbibles como neomicina y rifaximina han mostrado ser útiles en el manejo de pacientes con SII. En ensayos clínicos aleatorios recientes, la rifaximina a dosis elevada (600 a 2400 al día por 7 a 10 días) reduce los síntomas del SII principalmente distensión y flatulencia hasta por 10 semanas, con una ganancia terapéutica sobre el placebo del 10%. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la disbiosis en el SII puede mejorarse con el uso de estos antibióticos en un subgrupo de pacientes, sin embargo, se desconocen los efectos a largo plazo de esta modalidad de tratamiento y en este momento no sabemos cuales son los predictores de respuesta a antibióticos no absorbibles en el SII.

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una terapia emergente para diversas condiciones asociadas a disbiosis. Actualmente se acepta como una terapia compasiva para el manejo de la infección aguda grave o recurrente por *Clostridium difficile*. La respuesta al TMF en esta condición es cercana al 90%. El uso de TMF en otras condiciones emergentes debe estar restringido a protocolos de investigación- El TMF se ha ensayado en un número limitado de pacientes con SII y con resultados satisfactorios que mejoran los síntomas en más del 50% de los pacientes tratados²⁹, sin embargo, se requieren de ensayos clínicos aleatorios para conocer la efectividad y seguridad de esta modalidad terapéutica en el SII.

CONCLUSIONES

- La hipótesis de que la disbiosis puede ser un factor contribuyente a la fisiopatología del SII está basada en los estudios de sobrecrecimiento bacteriano, SII postinfeccioso, análisis de la microbiota intestinal y respuesta a probióticos y antibióticos.
- EL SCB en el SII es controversial ya que está basado en pruebas de aliento.
- El SII postinfeccioso ocurre hasta en el 37% de pacientes después de una gastroenteritis infecciosa.
- La composición microbiana de la microbiota intestinal de los pacientes con SII es diferente a la de los sujetos sanos.
- La respuesta a probióticos y antibióticos en un subgrupo de pacientes con SII apoya la hipótesis de disbiosis en el SII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul;10(7):712-721
2. Gunnarsson J, Simren M. Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009;41:788-93.
3. Ohman L, Simren M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2007;39:201-15.
4. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuro-immune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:163-73.
5. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013 Jan;62(1):159-76
6. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904
7. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688-93.
8. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular- phylogenetic characterisation of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13780-5.
9. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, et al. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol* 2005;11:1131-40.
10. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007;449:811-18.
11. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High- throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 2008;57:1605-15.
12. Vanner S. The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: implications for treatment. *Gut* 2008;57:1315-21.
13. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008;53:1443-54.
14. Pylaris M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Koussoulas B, et al. Small bowel culture confirms the presence of small intestinal bacterial overgrowth in a Subset of IBS subjects. *Gastroenterology* 2011;140:S-152.
15. Vanner S. The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: implications for treatment. *Gut* 2008;57:1315-21.
16. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008;53:1443-54.
17. Spiller R, Card T, Mearin F, et al. Incidence and characteristics of postinfectious IBS (PI-IBS): a multinational internet survey. *Gut* 2010;59:A32.
18. Habane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-44.
19. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2007;2:204.
20. Fujita K, Kaku M, Yanagase Y, et al. Physicochemical characteristics and flora of diarrhoeal and recovery faeces in children with acute gastro-enteritis in Kenya. *Ann Trop Paediatr* 1990;10:339-45.
21. Albert MJ, Bhat P, Rajan D, et al. Faecal flora of South Indian infants and young children in health and with acute gastroenteritis. *J Med Microbiol* 1978;11:137-43.
22. Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, et al. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982;5:185-94.
23. Wyatt GM, Bayliss CE, Lakey AF, et al. The faecal flora of two patients with food-related irritable bowel syndrome during challenge with symptom-provoking foods. *J Med Microbiol* 1988;26:295-9.
24. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1792-801.
25. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325-32.
26. Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:557-63.
27. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006;101:326-33.
28. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22e32.
29. Pinn DM1, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Jan;27(1):19-29

¿Qué hay de nuevo en el diagnóstico del síndrome de intestino irritable?

Dr. Angel Ricardo Flores Rendón y

Dr. Eduardo Sánchez Brown

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado y Municipios de Baja California en Mexicali (ISSSTECALI)

El síndrome de intestino irritable (SII) , es altamente prevalente en nuestro país, no tiene una cura y es una causa importante de gasto para los sistemas de salud tanto por el tratamiento como por las pruebas que se realizan antes de llegar a su diagnóstico.

El diagnóstico del SII se basa en los criterios de Roma III donde el común denominador es la presencia de dolor o malestar en la región inferior del abdomen acompañado de cambios en la consistencia de las heces, estos criterios son muy parecidos a los propuestos por Manning en 1978 y su sensibilidad y especificidad son variables.

La utilidad primordial de los criterios de Roma se da cuando el paciente que cumple con dichos criterios no tiene más de 50 años y no tiene datos de alarma como la hemorragia o la pérdida ponderal, ya que la confiabilidad de estos criterios aumenta sustancialmente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SII se hace en base a los criterios clínicos y la ausencia de una anomalía metabólica o estructural que pueda explicar la presencia de los síntomas. Muchas enfermedades pueden causar dolor abdominal por lo que al combinar el criterio de dolor con cambio en la consistencia de las evacuaciones tenemos una menor cantidad de diagnósticos diferenciales. Enfermedades relativamente comunes como el cáncer de colon, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, parasitosis y patología tiroidea pueden confundirse con el SII y otras menos comunes como síndrome carcinoide,

colitis microscópica, gastroenteritis eosinofílica, también.

El problema primordial es que el SII es tan común que es difícil justificar la realización de una batería importante de estudios diagnósticos en todos aquellos que tienen síntomas ya que todos los estudios tienen una capacidad diagnóstica limitada.

Es importante mencionar que aquellos pacientes jóvenes con síntomas clásicos del colon irritable no necesitarán estudios diagnósticos cuando acuden con el médico de primer contacto, aunque algunas veces la biometría hemática completa, examen químico y parasitoscopico de heces y la evaluación anatómica del colon serán necesarios. Los pacientes de 50 o más años necesitaran una colonoscopia para descartar cáncer colorectal.

Aunque el colon irritable es uno de los diagnósticos más frecuentes en gastroenterología y la práctica de primer contacto, este sigue siendo un reto diagnóstico sobretodo para quienes no están familiarizados con los criterios de Roma, con frecuencia el diagnóstico es retardado por la realización de pruebas innecesarias e incluso costosas, debido a que se está manejando como un diagnóstico de exclusión.

Una gran parte de los médicos consideran que el SII es una mezcla de diferentes enfermedades orgánicas y otros creen que no existe o se trata primordialmente de somatización del paciente, o simplemente que los síntomas que el paciente manifiesta son “normales” y por lo tanto estos pacientes no son una prioridad médica. Son

solo pocos los médicos que consideran al SII como una enfermedad biopsicosocial bien definida.

Millones de pacientes en el mundo con SII buscan respuestas para el tratamiento de sus síntomas, por esa razón es importante hacer el diagnóstico; siendo la clave para esto, diagnosticarlo con un mínimo riesgo y costo para el paciente. Los criterios de Roma son altamente confiables cuando no existen datos de alarma o síntomas atípicos, de tal manera que cuando el paciente cumple con dichos criterios y no tiene datos de alarma, los estudios diagnósticos deberán de ser mínimos.

Por lo tanto los reportes y las guías enfatizan que el diagnóstico del SII no es por exclusión y alientan a los médicos para que hagan un diagnostico positivo utilizando solo los criterios de Roma.

ABORDAJE DIAGNOSTICO PROPUESTO EN COLON IRRITABLE

La primera pregunta en el abordaje de un paciente con síntomas de SII deberá estar enfocada en la edad del paciente y la presencia de datos clínicos de alarma, ya que la presencia de uno de estos exigirá un abordaje mucho más extenso.

Aquellos pacientes sin datos de alarma que cumplan con criterios de Roma se sugiere como pruebas diagnósticas protocolarias la biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y en algunos casos considerar serología para enfermedad celíaca; posteriormente a las pruebas diagnósticas se ha de iniciar con tratamiento, la presencia de respuesta limita la necesidad de más pruebas.

Aquellos pacientes sin respuesta al tratamiento pudieran ser candidatos el siguiente abordaje , según sean los síntomas acompañantes:

Estreñimiento: Pruebas tiroideas, colonoscopia, manometría ano rectal, defecograma, tránsito colónico, manometría colónica.

Diarrea: Pruebas tiroideas, pruebas de aliento para lactosa, fructosa y SIBO, biomarcadores fecales (calprotectina y lactoferrina), cultivo para bacterias y parásitos, toxina para C difficile, Entero TAC, entero RM, colonoscopia y biopsias.

Diversas pruebas se han investigado como herramientas diagnósticas para el síndrome de intestino irritable, buscando nuevos abordajes no invasivos y de bajo costo. Dentro de las opciones prometedoras que se han investigado se encuentran los marcadores fecales y las pruebas de aliento.

BIOMARCADORES FECALES

Ante la necesidad de una prueba simple, confiable, no invasiva, reproducible y con la habilidad de diferenciar el SII de otras patologías gastrointestinales, principalmente la enfermedad inflamatoria intestinal, se han estudiado los marcadores fecales como una abordaje no invasivo para la medición de la inflamación intestinal, teniendo la capacidad de diferenciar patologías orgánicas de las funcionales. Los marcadores fecales incluyen un grupo heterogéneo de sustancias que se generan en la mucosa inflamada, la cual se asocia a un aumento de citocinas y marcadores de activación neutrofílica.

Dentro de los marcadores estudiados se encuentran: calprotectina (Cal), calgranulina C (S100A12), lactoferrina, elastasa de polimorfonucleares. Las dos más prometedoras parecen ser la **calprotectina** y la **lactoferrina**.

Cal es una proteína de unión a calcio y zinc que constituye hasta el 60% de las proteínas citosólicas en el neutrófilo. Ha mostrado reflejar la migración neutrofílica en el intestino en pacientes con SII. Posee una resistencia a la degradación en las heces y estabilidad ante temperatura ambiente. Tibble et al determinaron que con el punto de corte de 10mg/L, Cal tiene una sensibilidad de 89% y una especificidad de 79% para detectar enfermedad orgánica (enfermedad inflamatoria intestinal).

Se ha demostrado que los niveles de calprotectina se encuentran significativamente elevados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn y CUCI) comparado con los niveles fecales en pacientes con SII.

La lactoferrina (LF), una glucoproteína fijadora de hierro con una masa molecular de aproximadamente 80 kDa, es un constituyente de los gránulos en los neutrófilos la cual se libera durante la apoptosis. Durante la inflamación intestinal los neutrófilos infiltran la mucosa y aumenta la concentración de LF en heces proporcionalmente a la translocación de neutrófilos hacia el tracto gastrointestinal. Esta molécula posee una estabilidad razonable en heces, aunque se ha reportado que después de 48 horas a temperatura ambiente, las concentraciones disminuyen a un 90% de su valor inicial. En un metaanálisis publicado por Zhou et al que incluyó 7 estudios, involucrando 1012 pacientes se demostró que la LF tiene una buena precisión diagnóstica para distinguir la enfermedad intestinal del SII en niños como en adultos, mostrando una sensibilidad de 0.78 y una especificidad de 0.94.

La principal desventaja de la lactoferrina fecal nace de su baja especificidad respecto a cualquier enfermedad orgánica, por lo que una prueba negativa solo debe considerarse como ausencia de proceso inflamatorio intestinal significativo.

Se han identificado un gran número de vías fisiológicas alteradas en pacientes con SII. Las alteraciones encontradas han llevado al estudio de marcadores serológicos que podrían ayudar al diagnóstico de la enfermedad. Lembo et al describieron un panel de 10 marcadores séricos que pueden ser útiles para diferenciar el SII de otras enfermedades y de controles sanos. La precisión diagnóstica de esta prueba para la diferenciación de SII de otras patologías fue de 70% (sensibilidad 50% y especificidad 88%), lo cual permite concluir que un resultado positivo ayuda a confirmar un caso sospechoso de SII aunque la sensibilidad sea insuficiente para que un resultado negativo excluya el diagnóstico.

PRUEBAS DE ALIENTO

Otra herramienta útil para el abordaje diagnóstico de pacientes con SII, especialmente aquellos con distensión abdominal y diarrea, son las pruebas de aliento. Si bien los mecanismos fisiopatológicos subyacentes del SII no están bien determinados, una explicación de la sintomatología que se ha propuesto y estudiado es que algunos individuos que cumplen criterios diagnósticos de SII sufren de sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado (SIBO). Las pruebas de aliento son herramientas sencillas, no invasivas, de bajo costo que permiten la detección de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado capaces de evaluar simultáneamente alteraciones en la digestión de carbohidratos.

Una de las principales pruebas de aliento que se utiliza como herramienta diagnóstica para SIBO es la prueba de glucosa, siendo ésta la más utilizada actualmente. Kerlin y Wong reportaron una sensibilidad de 93% y especificidad del 78% en la identificación de SIBO al comparar con el estándar de oro para el diagnóstico: el aspirado yeyunal. La prueba de aliento para lactulosa no es una buena prueba para determinar la presencia de SIBO en pacientes con SII. Diversos estudios han demostrado las desventajas de usar lactulosa para el diagnóstico debido a la gran cantidad de falsos positivos.

Comparando estas dos herramientas principales utilizadas para el diagnóstico de SIBO en pacientes con SII, la prueba con glucosa es superior a la prueba de aliento con lactulosa.

Se ha vinculado la malabsorción de lactosa, fructosa y sorbitol en pacientes con SII. Las alteraciones en la absorción de estos azúcares llevan a su fermentación en la luz intestinal, lo cual contribuye a la producción de gas; la cual se asocia a la distensión abdominal y diarrea que presentan ciertos pacientes con SII. Existen posturas que establecen que a aquellos pacientes con SII manifestado con diarrea y/o distensión, deben ser manejados con antibióticos no absorbibles que limiten la acción fermen-

tadora bacteriana sin la necesidad de someterlos a las pruebas de aliento para demostrar la presencia de malabsorción de estos azúcares.

Las pruebas de aliento pueden ayudar en el diagnóstico de SIBO y de malabsorción de carbohidratos en pacientes con SII, lo cual lleva a intervenciones en la dieta que pueden reducir significativamente la severidad y frecuencia de los síntomas gastrointestinales en el síndrome de intestino irritable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhou Xing-lu, Xu Wen, Tang Xiao-xiao, Tu Jinag-feng, Zhang Chen-jing, Xu Xiang, Wu Qin Dong, Pan Wen-sheng. Fecal lactoferrin in discriminating inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome: a diagnostic meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2014, 14: 121
2. Burbige, Eugene J. Irritable bowel syndrome: diagnostic approaches in clinical practice. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2010; 3 127-137
3. Schoepfer, Alain M. Trummel Michael, Seeholzer Petra. Seibold-Schmid Beatrice, Seibold Frank. Discriminating IBD from IBS: Comparison of the Test Performance of Fecal Markers, Blood Leukocytes, CRP, and IBD Antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 000-000.
4. Lembo A.J., Neri B, Tolley J, Barken D, Carroll S, Pan H. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 29, 834-842.
5. El-Salhy Magdy. Irritable bowel syndrome: Diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012 Octubre 7; 18(37): 5151-5163.
6. Dabritz Jan, Musci Jason, Foell Dirk. Diagnostic utility of faecal biomarkers in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014 Enero 14; 20(2): 363-375.
7. Vati Rana Satya, Malis Aastha. Breath tests and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014 Junio 28; 20 (24): 7587-7601.
8. Bellini Massimo, Gambaccini Dario, Stasi Cristina, Urbano María Teresa, Marchi Santino, Usai-Satta Paolo. Irritable Bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2014 Julio 21: 20(27): 8807-8820.

Manejo actual del síndrome del intestino irritable (SII), recomendaciones prácticas

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta, AGAF

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán.

Tel. (667) 713-2606 ext. 5191

gastrotamayo@gmail.com

Una vez descartada la posibilidad de enfermedad orgánica de una manera “costo-eficaz”, el tratamiento puede variar dependiendo de varios factores:

- 1) la frecuencia e intensidad de los síntomas;
- 2) la preocupación que suscitan en el enfermo;
- 3) la repercusión sobre la calidad de vida;
- 4) el tipo de síntoma predominante y
- 5) la posible existencia de trastornos psicológicos concomitantes.

Una buena estrategia terapéutica para los pacientes con SII es el separar a los pacientes por grupos (SII-C o SII-D) y tratar los síntomas de manera selectiva conforme se presenten, teniendo en cuenta el síntoma predominante o más molesto, la intensidad y gravedad de los síntomas, la frecuencia con los que éstos se presentan, su repercusión en la calidad de vida y la presencia de comorbilidad psicológica o psiquiátrica.

El tratamiento del SII incluye: 1) medidas generales; 2) Farmacoterapia y 3) tratamiento psicológico y terapias conductuales.

Uno de los aspectos más importantes del manejo es el establecer una relación médico-paciente positiva.

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

En el tratamiento de cualquier enfermedad, pero especialmente en los trastornos funcionales digestivos, es primordial el establecer una excelente relación médico-paciente. Algunos estudios sugieren que establecer una relación positiva con el

paciente se asocia a una disminución del número de visitas médicas, una mayor satisfacción del paciente e incluso una reducción de su sintomatología.¹

Recomendación: Una buena relación médico-paciente mejorará la respuesta terapéutica. Es importante intentar las siguientes estrategias: 1) Establecer empatía con el paciente, 2) explicar exhaustivamente y con un lenguaje asequible la enfermedad, 3) escuchar atentamente al paciente y determinar la comprensión de su patología y sus dudas (respondiendo a ellas), 4) establecer unos límites realistas y consistentes, 5) implicar al paciente en el tratamiento².

MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

Algunas intervenciones terapéuticas han sido utilizadas de manera empírica en pacientes con SII, como el promover el ejercicio físico, seguir una dieta equilibrada y el dedicar tiempo suficiente y adecuado para la defecación. Aunque la falta de ejercicio no ocasiona SII, existe evidencia científica que el paciente con SII que realiza ejercicio reporta mejoría en la calidad de vida así como de los síntomas³. Otra medida propuesta y que puede ayudar a identificar posibles factores desencadenantes es la realización de un diario de síntomas y hábitos dietéticos.

Recomendación: Aunque no se dispone de evidencia científica sólida, estas intervenciones suelen mejorar los síntomas y por tanto la calidad de vida de algunos pacientes.

DIETA E INTOLERANCIA A ALIMENTOS

Muchos pacientes identifican algunos alimentos específicos como claros desencadenantes de los síntomas, especialmente productos lácteos, alimentos ricos en fructosa, productos derivados del trigo y cafeína. Un estudio de base poblacional reportó una tasa de intolerancia a alimentos percibida por el paciente superior al 50% entre los sujetos con SII, una tasa 2 veces superior a la observada en la población control.⁴ La verdadera *alergia alimentaria* (AA) es una reacción adversa, mediada inmunológicamente, tras la exposición de un alimento determinado en un huésped susceptible y solo ocurre en aproximadamente un 4-7% de los niños y un 1-2% de los adultos⁵. La prevalencia de alergias alimentarias entre los pacientes con SII no es mayor a la reportada en la población general. Por otro lado, las *intolerancias alimentarias* son reacciones adversas a determinados alimentos, no mediadas inmunológicamente y que son debidas a agentes farmacológicos contenidos en los alimentos (histamina, sulfitos y cafeína), deficiencias enzimáticas inherentes al huésped (deficit de lactasa), trastornos metabólicos (galactosemia e intolerancia al alcohol) o respuestas idiosincrásicas por mecanismos desconocidos⁶.

La enfermedad celíaca (EC) o enteropatía sensible al gluten (ESG) es un trastorno mediado inmunológicamente que aparece como consecuencia de la exposición de la mucosa intestinal al gluten contenido en el trigo, cebada y centeno, en individuos genéticamente susceptibles. Estudios recientes han puesto de manifiesto que una proporción de pacientes con SII que no reúnen los criterios de una EC, presentan *sensibilidad al gluten no celíaca* (SGNC)⁸. Podemos decir que la SGNC, comprende una serie de condiciones médicas en las cuales la ingesta de gluten causa efectos adversos en ausencia de EC⁹.

Se desconoce la verdadera prevalencia y esta entidad es clínicamente indistinguible de la enfermedad celíaca, pero la serología es negativa o no concluyente, así como tampoco se asocia a incremento en la permeabilidad intestinal.

DIETA BAJA EN FODMAPS (Fermentable Oligosacarides, Disacarides, Monosacarides And Polyols)

Los FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), son carbohidratos de cadena corta de pobre absorción, los cuales al no ser absorbidos en su totalidad, son fermentados por las bacterias que forman parte de la microbiota intestinal. Esta fermentación se asocia a una mayor producción de gas lo cual conlleva a un incremento en los síntomas como distensión, meteorismo y flatulencia. Existe evidencia científica que demuestra que hasta el 70% de los pacientes con SII que se someten a un régimen dietético bajo en FODMAPs presentan algún grado de mejoría⁷. En un estudio se aleatorizaron 41 pacientes para recibir durante 4 semanas una dieta baja en FODMAPs o seguir su dieta habitual. El 68% (13/19) que ingirieron la dieta baja en FODMAPs reportaron control adecuado de los síntomas comparado con el 23% (5/22) que ingirieron su dieta habitual ($p=0.005$)¹⁰. Otro estudio más reciente comparó 30 pacientes con SII contra 8 sujetos control, los cuales fueron aleatorizados a recibir durante 21 días una dieta baja en FODMAPs o una dieta habitual, después de un período de lavado de otros 21 días más, los sujetos fueron cruzados para recibir el otro tipo de intervención dietética. Los resultados demostraron que los pacientes con SII y con dieta baja en FODMAPs, presentaban puntuación más baja de los síntomas de SII mientras permanecieron bajo ese régimen dietético (22.8; 95% IC16.7-28.8 mm) en comparación con el grupo que ingirió la dieta habitual [44.9; 95% IC 36.5-53.1 mm, ($p < .001$)]¹¹.

Recomendación: Ciertos alimentos pueden alterar la función y afectar la sensación del tracto GI ocasionando síntomas tales como: dolor abdominal, cólicos, meteorismo, distensión abdominal, urgencia y diarrea. La evidencia actual apoya el papel de la dieta en el tratamiento de primera línea en pacientes con SII: Dieta baja en carbohidratos, libre de gluten, dietas de eliminación y dieta con bajo contenido de FODMAPs.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se considera que el manejo actual del paciente que sufre síntomas de SII debe ser un tratamiento “integral” enfocado en la mejoría global de los síntomas y la calidad de vida, con un adecuado perfil de seguridad. El tratamiento puede basarse en el síntoma más molesto (dolor abdominal o distensión), el hábito intestinal predominante (diarrea o estreñimiento) o en los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad (comorbilidad psiquiátrica, hipersensibilidad visceral, infección, etc.)

FIBRA Y LAXANTES

La fibra es considerada como un agente formador de bolo fecal, la cual puede tener un papel en el tratamiento de los pacientes con SII-C. Un ensayo clínico controlado evaluó la eficacia de la fibra soluble (psyllium) e insoluble (salvado de trigo) en el tratamiento del SII. La administración de fibra soluble demostró ser más eficaz que la fibra insoluble y que el placebo en cuanto a la mejoría de síntomas se refiere (NNT=4) sobre todo en los primeros dos meses de tratamiento.¹²

Ford y cols., llevaron a cabo una revisión sistemática y meta-análisis acerca de la utilidad de la fibra en los pacientes con SII. Doce estudios fueron identificados con un total de 591 pacientes. Aunque el consumo de fibra mejoró la frecuencia y consistencia de las evacuaciones, no mostró ningún beneficio sobre el placebo en lo que respecta al alivio de los síntomas o dolor abdominal en pacientes con SII.¹³ Existe poca evidencia que sustente su uso en pacientes con SII-D o SII-M. Los suplementos de fibra no son del todo bien tolerados, ya que presentan efectos adversos que incluyen distensión abdominal, meteorismo y flatulencia.

Los laxantes pueden clasificarse de acuerdo con su mecanismo de acción y propiedades químicas como sigue: formadores de bolo, osmóticos, estimulantes, lubricantes y agentes estimulantes de la peristalsis. Además del control del dolor y la

distensión como síntoma común a otros subgrupos, los pacientes con SII-C requieren a menudo apoyo de laxantes para mejorar los síntomas. Los laxantes osmóticos como el polietilenglicol (PEG), puede ser utilizado para aumentar la frecuencia de las evacuaciones así como disminuir su consistencia en los pacientes con SII-C, pero no es eficaz en la reducción del dolor abdominal ni de otros síntomas asociados.¹⁴

Recomendación: La fibra puede ser de utilidad en algunos pacientes con SII-C para ayudar a mejorar la frecuencia y consistencia de las evacuaciones, pero no mejora el dolor abdominal. Se aconseja incrementar el consumo de fibra lenta y progresivamente, 3 gramos diarios en incrementos semanales hasta llegar a 30 gramos/día y de preferencia fibra soluble (psyllium e isphagula). El consumo excesivo de fibra puede exacerbar algunos de los síntomas del SII como la flatulencia y la distensión abdominal. Si se requiere agregar un laxante en el manejo del paciente con SII-C se recomienda el polietilenglicol o macrogol a dosis respuesta.

ANTIDIARRÉICOS (LOPERAMIDA Y LIDAMIDINA)

La evidencia actual en lo que respecta al uso de loperamida en el SII-D es limitada; la loperamida es un análogo opiáceo de baja absorción que actúa como un agente antimotilidad con propiedades antisecretoras que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de diarrea acuosa, por lo que sería de esperar que también mejore la consistencia de las heces y disminuya la frecuencia de las evacuaciones en pacientes con SII-D. Un pequeño estudio en pacientes con SII - D informó mejoría en la consistencia de las heces (P < 0.002), dolor (P < 0.05), y la urgencia (P < 0.02) evacuatoria.¹⁵

La lidamidina es un derivado amidinourético no opiáceo con acción específica sobre el músculo gastrointestinal que regula la motilidad y reduce la actividad secretora hidroelectrolítica. En un estudio realizado en México en 1995 por el Dr. Nogueira¹⁶, se

observó una ventaja marginal con el uso de lidamidina sobre el placebo.

Recomendación: A pesar de la escasa evidencia científica, la experiencia clínica con loperamida es buena. En vista de que en México no contamos con Alosetrón, la loperamida es una opción para tratar únicamente la diarrea asociada al SII-D, recordando que no tiene efectos sobre el dolor abdominal ni otros síntomas asociados. En el caso de la lidamidina, no existe suficiente evidencia científica, pero los dos estudios realizados en nuestro país muestran ventajas sobre el placebo.

ANTIESPASMÓDICOS

La participación del músculo liso en la patogénesis de los síntomas del SII ha conducido al empleo de agentes con propiedades relajantes del músculo liso con la intención de obtener alivio del dolor espasmódico que caracteriza a la enfermedad. En una revisión sistemática¹⁷ que analizó la eficacia de seis fármacos: bromuro de cimetropio, bromuro de butiloscopolamina, mebeverina, bromuro de otilonio, bromuro de pinaverio y trimebutina, los resultados del metanálisis mostraron un porcentaje medio de pacientes con mejoría global del 38% en el grupo placebo y del 56% en el grupo tratado con antiespasmódicos, con un RR de 2.13 (IC 95%: 1.77-2.58) y una diferencia media del riesgo del 22% (IC 95%: 13-32). El porcentaje de pacientes con mejoría del dolor fue del 41% en el grupo placebo y del 53% en el grupo de tratamiento y no hubo diferencias significativas en relación a los efectos adversos. Una revisión sistemática más reciente sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos fue llevada a cabo por la ACG-IBS *Task Force*¹⁸, las conclusiones obtenidas del análisis de 22 estudios que incluyeron a 1778 pacientes fueron que los antiespasmódicos logran un modesto beneficio en el control del dolor a corto plazo cuando se comparan con placebo (RR relativo a la persistencia del dolor: 0.64 [95% IC 0.57-0.81]), siendo menos consistente la evidencia de esta mejoría a largo plazo. Una revisión de Cochrane publicada en fecha reciente analizó la efica-

cia de los antiespasmódicos como grupo y evaluó la utilidad de cada subgrupo por separado, 11 estudios con un total de 1 260 pacientes reportaron mejoría del dolor abdominal, con un RR de 1.34 (IC 95%: 1.13-1.59), RD de 0.17 (IC 95%: 0.06-0.28) y NNT de 6 (4.0-15.0). Al subdividir los subgrupos de acuerdo con el tipo de fármacos se observó un beneficio estadísticamente significativo para el bromuro de pinaverio (RR 1.57, 1.08-2.26), y trimebutina (RR 1.32, 1.07-1.64), pero no para los derivados de la escopolamina¹⁹.

Los resultados de un estudio clínico realizado en México con la combinación de 100 mg de bromuro de pinaverio + 300 mg de simeticona (BP+S) en una cohorte de más de 2 000 pacientes con SII definido por criterios de Roma III, el uso de este medicamento durante cuatro semanas se asoció con una mejoría del dolor abdominal y calidad de vida en todos los subgrupos de SII²⁰, además de que mejoró la consistencia de las evacuaciones en los subgrupos con SII-C y SII-M, y la frecuencia en los pacientes con SII-C y SII-D²¹. Posteriormente el mismo grupo de investigadores Mexicanos, realizó un estudio Fase IV, multicéntrico, comparativo, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de bromuro de pinaverio 100 mg + simeticona 300 mg cápsulas p.o. 2 veces al día, durante 12 semanas vs., placebo en una muestra de 300 pacientes con SII, observando mejoría significativa en el dolor²² y la distensión abdominal subjetiva²³ en el grupo tratado con la combinación de BP+S comparado con el grupo que recibió el placebo.

Recomendación: El dolor abdominal por definición, es el síntoma pivote o predominante para el diagnóstico del SII. Existe suficiente evidencia que apoya el uso de los antiespasmódicos, ya sea solos o en combinación, para tratar el dolor en los pacientes con SII.²⁴

AGENTES SEROTONINÉRGICOS.

Grandes avances en el conocimiento acerca de la fisiopatología del SII han lle-

vado al desarrollo de nuevos agentes farmacológicos para su tratamiento. Las alteraciones de la motilidad del tracto GI y de la secreción intestinal, así como la hipersensibilidad visceral, juegan un papel importante en la fisiopatología de este trastorno. Observaciones recientes han identificado actividad serotoninérgica anormal en el SII (incremento de la actividad serotoninérgica en el SII-D y descenso de la actividad en el SII-C). Entre los diferentes subtipos de receptores de la serotonina, los receptores 5-HT_{1p}, 5HT₃, 5HT₄ y 5HT₇ resultan clínicamente relevantes para la función intestinal. Los antagonistas de los receptores 5-HT₃ causan un enlentecimiento del tránsito y de la secreción intestinal, a la vez que disminuyen el tono y tránsito colónico. En contraste, los agonistas de los receptores 5-HT₄ son capaces de acelerar el vaciamiento gástrico, mejorar la acomodación del fundus, acelerar el tránsito del intestino delgado y del colon y posiblemente disminuir la sensibilidad visceral.

Tegaserod es el único agonista 5-HT₄ disponible aún en México, ya que en Norteamérica y en otros países fue voluntariamente retirado del mercado en 2009 debido a que en un subanálisis retrospectivo de los estudios pivote, se encontró una incidencia inesperada de accidentes vasculares cerebrales y miocárdicos. Aunque la tasa de accidentes vasculares fue muy baja (0.1% en el grupo de tegaserod comparada con 0.01% en el grupo placebo), la diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.02). Estudios posteriores de alta calidad metodológica, no han logrado reproducir estos hallazgos.^{25,26} Los ensayos controlados y aleatorizados publicados proporcionaron claras evidencias en favor de una superioridad del tegaserod frente a placebo, tanto para el alivio global de los síntomas, como para el control del dolor abdominal, la frecuencia y consistencia de las heces, el esfuerzo defecatorio y la distensión abdominal.^{27,28}

El alosetrón y ramosetrón son antagonistas de los receptores HT₃ para el tratamiento del SII-D, no disponibles en México. Numerosos estudios controlados y

aleatorizados han demostrado que alosetrón proporciona un adecuado alivio del dolor y/o malestar abdominal, un descenso en la sensación de urgencia defecatoria, una reducción en la frecuencia de los movimientos intestinales y un incremento en la consistencia de las heces, significativamente superiores a placebo.²⁹ Alosetrón fue retirado del mercado en noviembre de 2000 debido al reporte de efectos adversos importantes incluyendo casos de colitis isquémica (CI) y otras complicaciones asociadas al estreñimiento, con una incidencia significativamente superior a la observada en los controles (0.5% vs. 0.0%; p=0.03).³⁰

Recomendación: A pesar de que en México aún contamos con tegaserod y de la buena experiencia inicial en el tratamiento de mujeres con SII-C, no existe evidencia publicada en fechas recientes con este fármaco como para hacer una recomendación en que sitio del algoritmo terapéutico del paciente con SII debe ser colocado. La escasa evidencia con procinéticos en el SII demuestra que no son de utilidad.

PROBIÓTICOS Y ANTIBIÓTICOS NO ABSORBIBLES

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se ingieren en las cantidades adecuadas, pueden aportar beneficios para la salud de quien los consume. Las especies bacterianas más comúnmente utilizadas como probióticos son *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*. El interés en el uso de los probióticos para el tratamiento de SII surge de la teoría del sobrecrecimiento bacteriano en el SII postinfeccioso. El mecanismo de acción de los probióticos es que la microbiota del huésped crea una barrera competitiva contra la invasión de microorganismos que puede suceder cuando se presenta una disbiosis en el huésped como resultado de una agresión por enfermedad, dieta, o de otros factores tales como el uso de antibióticos. Ante esta situación, la “barrera intestinal” puede estar comprometida permitiendo la colonización intestinal por agentes patógenos.

Un meta-análisis de Hoveyda *et al*³¹ en el cual se incluyeron 14 estudios demostró una mejoría leve en el alivio de los síntomas generales de SII; Sin embargo, los efectos sobre síntomas individuales, tales como dolor abdominal, flatulencia y distensión abdominal fueron contradictorios. La mayoría de los estudios no informaron efectos adversos, y ningún estudio reportó reacción grave alguna. Otra revisión sistemática acerca de la utilidad de los probióticos en el SII que incluyó 18 estudios³², se analizó la información acerca de la eficacia de las distintas cepas de bacterias utilizadas, nueve de ellos utilizaron una combinación de bacterias; en seis utilizaron *Lactobacillus*, en tres *Bifidobacterium*, y en uno se utilizó *Streptococcus*. Los probióticos en conjunto, obtuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre el placebo con respecto a la mejora de los síntomas generales del SII, dolor abdominal y flatulencia, pero no sobre la distensión abdominal subjetiva.

Algunos pacientes con SII han mostrado mejoría en los síntomas de distensión, dolor abdominal o del hábito intestinal alterado cuando son tratados con antibióticos³³. El mecanismo responsable de la mejora de los síntomas de estos pacientes podría deberse a cambios cualitativos y/o cuantitativos en la microbiota intestinal que secundariamente ocasiona supresión de gas producido por fermentación bacteriana. Sin embargo, el beneficio del tratamiento parece ser transitorio. En un meta-análisis sobre la eficacia y seguridad de la rifaximina para el tratamiento del SII, fueron incluidos 5 estudios y un total de 1,803 pacientes. La conclusión de los autores fue que la rifaximina es más eficaz que el placebo para el alivio global de los síntomas (OR=1.57; 95% IC=1.22, 2.01; ganancia terapéutica 9.8% y NNT=10.2) y en la distensión abdominal subjetiva (OR=1.55; 95% IC=1.23–1.96; ganancia terapéutica 9.9%; NNT=10.1).³⁴

Recomendación: Los expertos del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG task force) emiten una recomendación débil para el uso de probióticos en el SII, debido a la falta de evidencia en resulta-

dos a largo plazo, aunque su perfil de seguridad y efectos adversos es favorable.³⁵ No se recomienda el uso de antibióticos de forma rutinaria en todos los pacientes con SII y no existen datos disponibles para justificar el uso prolongado de antibióticos no absorbibles en estos pacientes. Es razonable intentar tratamiento por dos semanas con rifaximina en el paciente con SII *sin estreñimiento* de moderado a grave (especialmente aquellos con distensión abdominal), que no respondieron a otras terapias.

SECRETAGOGOS: LINACLOTIDA Y LUBIPROSTONA

Linaclotida es un antagonista del receptor C de la guanilato-ciclasa que posee una estructura similar a la enterotoxina termoestable de *Escherichia coli* y de otras bacterias entéricas que son causa de diarrea secretora. Es un péptido que al unirse a estos receptores estimula la producción de monofosfato de guanosina cíclica (GMPc), que a su vez, activa una cascada de acontecimientos intracelulares que resultan finalmente en la secreción transepitelial de iones Cl⁻ y K⁺ desde los enterocitos, aumentando con ello el arrastre pasivo de agua a la luz del intestino. Linaclotida incrementa el flujo de electrolitos a través de la pared intestinal, acelera el tiempo de tránsito intestinal y, de forma interesante, reduce la hiperalgesia visceral provocada por diferentes modelos de estrés. De todas estas propiedades se deriva un potencial beneficio de linaclotida en el tratamiento del SII-C. A la fecha han sido publicados tres ECC que incluyeron un total de 2,028 pacientes con SII-C,^{36,37,38} en los cuales se demuestra un efecto significativo desde el punto de vista estadístico a favor de linaclotida comparado con el placebo con un NNT de 6 (95% IC 5–8), sin observar heterogeneidad significativa entre los tres estudios. También se observó un efecto estadísticamente significativo a favor de linaclotida comparada contra el placebo en el puntaje del dolor abdominal (NNT = 8), pero con heterogeneidad significativa entre los estudios. La diarrea fue el evento adverso reportado más frecuentemente asociado

a linaclotida en comparación con el grupo placebo (RR = 6.62, 95% IC 4.39–9.96) con un NNH= 6 (95% IC 5.5–8).

Lubiprostona es un ácido graso bicíclico derivado de la prostaglandina E1 que ejerce una potente y selectiva activación de los canales de cloro de tipo 2 (CC-2), localizados en el extremo apical de las células epiteliales del intestino humano. La activación dosis-dependiente de estos canales promueve un flujo neto de ion cloro a través de la membrana apical de las células epiteliales y secundariamente un movimiento pasivo de ion sodio y de agua que redundan en un incremento de la secreción en la luz del intestino. Dos ECC, aleatorizados, doble ciego, demostraron como lubiprostona a la dosis de 8 µg, dos veces al día, lograba reducir de forma significativa la intensidad del estreñimiento, a la vez que mejorar la CVRS, el dolor abdominal, el esfuerzo defecatorio y la hinchazón en los pacientes con SII-C, diferencias significativas frente a placebo.³⁹

Recomendación: A pesar de que la evidencia clínica disponible con el uso de linaclotida y lubiprostona es de alto nivel, y por tanto, el grado de recomendación emitido por la ACG *task force* es fuerte³⁵, todos los estudios con ambos fármacos han sido comparados contra placebo y no existen estudios que los comparen contra alguna “terapia estándar”, lo cual sería de gran utilidad para decidir en qué punto del algoritmo para el tratamiento de los pacientes con SII-C deben ser incluidos. A la fecha aún no disponemos de lubiprostona en México, y como ya se mencionó previamente en este capítulo, existe evidencia científica y sobre todo gran experiencia clínica en México con varios antiespasmódicos. Podemos por lo tanto recomendar el uso de lubiprostona en el paciente con SII-C que no ha respondido a los antiespasmódicos, fibra soluble y PEG.

ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son los psicofármacos que han sido más ampliamente estudiados en el manejo de los pacientes con SII. Sus efectos bene-

ficiosos se derivan de su capacidad para modular la percepción del dolor a nivel central y, de hecho, disminuyen la hipersensibilidad rectal inducida por el estrés. Los inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (ISRS) pueden ser de utilidad en los trastornos funcionales digestivos debido a diversas razones: a) mejoran la sensación de bienestar global; b) poseen propiedades ansiolíticas; c) potencian el efecto analgésico de otros agentes como los propios ATC y d) permiten el tratamiento de otras comorbilidades psiquiátricas. Un meta-análisis de 12 estudios con antidepresivos (10 con ATC y 2 con ISRS) reveló mejoría significativa en los síntomas y en la puntuación del dolor (NNT= 3.2).⁴⁰ En el 2009 los resultados de un meta-análisis de 12 estudios que comparan antidepresivos contra placebo, concluyeron que los antidepresivos son significativamente más eficaces que el placebo en el alivio de los síntomas globales de pacientes con SII, RR = 0.66 (95% CI, 0.57 to 0.78), observando efectos similares con ATC e ISRS.⁴¹ Una limitante en el uso de los antidepresivos es su perfil de seguridad, con eventos adversos comunes debido a sus propiedades anticolinérgicas, sobre todo de los ATC en pacientes con SII-C, ya que pueden agravar el estreñimiento.

Recomendación: Seleccionar adecuadamente al paciente que requiere de un antidepresivo y explicarle la utilidad en su caso. Iniciar el tratamiento con dosis muy bajas de ATC (10 mg de amitriptilina) por las noches al acostarse y de ser necesario, incrementar la dosis gradualmente hasta llegar a un máximo de 25 mg. La evidencia actual con el uso de ISRS es limitada e inconsistente, pero pueden utilizarse en pacientes con SII-C, sobre todo si está asociado con ansiedad o depresión, por la seguridad de presentar menos efectos colaterales.

TERAPIAS PSICOLÓGICAS

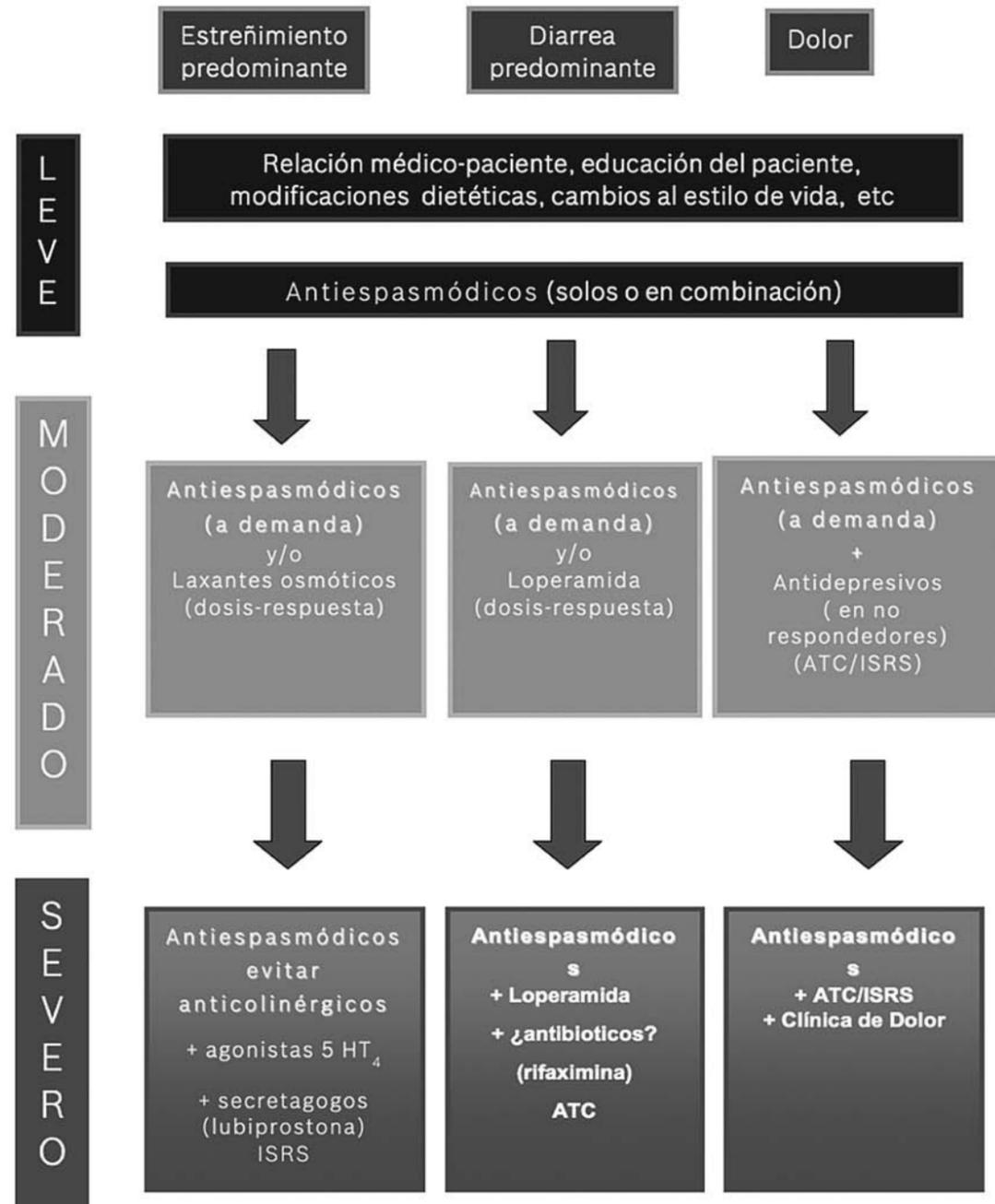
La terapia cognitiva conductual, técnicas de relajación, terapias psicodinámicas interpersonales, meditación e hipnoterapia, han sido utilizadas en pacientes con SII y otros trastornos funcionales gastrointes-

tinales (TFGI). La terapia cognitiva conductual consiste en una serie de técnicas cognitivas y conductuales que intentan explicar de qué manera ciertas ideas y comportamientos pueden afectar la sintomatología intestinal y el estrés psicológico asociado. A pesar de que cada día contamos con más evidencia acerca de la utilidad de estas terapias en el tratamiento del SII y de otros TFGI, la calidad de la evidencia actual no es tan buena, con heterogeneidad, sesgos y resultados discordantes entre los estudios.⁴¹ El principal problema, es que se requiere de terapeutas capacitados en los TFGI para impartir- las adecuadamente.

Sospecha de SII

Diagnóstico

Subtipos



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jackson JL, Kroenke K. The effect of unmet expectations among adults presenting with physical symptoms. *Ann Intern Med* 2001; 134: 889-97.
2. Drossman DA. Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 12 (Suppl 2): 3-14.
3. Johannesson E, Simrén M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *American Journal of Gastroenterology* 2011;106(5):915-22
4. Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: the forgotten factor in the Irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2011; 40:141-162.
5. Turnbull JL, Adams HN and Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:3-25.
6. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int* 2009; 58:457-66.
7. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010;25(2):252-8
8. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14
9. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52
10. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012;142:1510-8.
11. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A Diet Low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.
12. Bijkerk C J et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009;339: b3154
13. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:2313
14. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1508-15.
15. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 1987; 130:77-80.
16. Nogueira JR. En busca de la indicación de la lidamidina en el tratamiento de la disfunción del tubo digestivo. *Rev Gastroenterol Mex* 1995; 60(suppl 3):5-76.
17. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15 (3): 355-61.
18. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(Suppl 1):S1-35.
19. Quartero AO, Meiniche-Schmidt V, Muris J, et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome (Review). *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library* 2009, Issue 2.
20. Schmulson M, Lopez-Alvarenga JC, Vargas J, et al. Improvement in the IBSQOL scores of IBS-Rome III patients after 4 weeks of treatment with oral pinaverium bromide 100 mg + simeticone 300 mg BID. A preliminary report of the Mexican IBS working group. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20 (suppl1):72 (Abstract).

21. Schmulson M, Lopez-Alvarenga JC, Vargas J, et al. Improvement in abdominal pain and stool consistency (Bristol scale) in IBS-Rome III patients after 4 weeks of treatment with oral pinaverium bromide 100 mg + simeticone 300 mg BID. A preliminary report of the Mexican IBS working group. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20(suppl 1):91 (Abstract).
22. Remes-Troche JM, Tamayo JL, Vargas JA, et al. Pinaverium bromide plus simethicone is effective on abdominal pain, in a 12-week randomized placebo-controlled trial in IBS. A report from the Mexican IBS-Working Group. *Gastroenterology*. 2011; 140 Suppl. 1:M1332.
23. Schmulson MJ, Soto-Perez JC, Vargas JA, et al. Can pinaverium bromide plus simethicone improve bloating and objective abdominal distention during a 12-week randomized-clinical trial in IBS? A report from the Mexican IBS Working Group. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl. 1:M1327.
24. Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75(1): 42-66.
25. Anderson JL, May HT, Bair TL, et al. Lack of association of tegaserod with adverse cardiovascular outcomes in a matched case-control study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009; 14:170-5.
26. Loughlin J, Quinn S, Rivero E, et al. Tegaserod and the risk of cardiovascular ischemic events: an observational cohort study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15:151-7.
27. Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5-HT(4) receptorpartial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-66.
28. Novick J, Miner P, Krause R, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1877-88.
29. Ford AC, Brandt LJ, Young C, et al. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(7):1831-43.
30. Chang L, Tong K, Ameen V. Ischemic colitis and complications of constipation associated with the use of alosetron under a risk management plan: clinical characteristics, outcomes, and incidences. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:866-75.
31. Hoveyda, N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology* 2009, 9:15
32. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59(3):325-332.
33. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364: 22-32.
34. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM and Chey WD. The Efficacy and Safety of Rifaximin for the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:28-35.
35. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:S2-S26.
36. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702-12.
37. Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome and constipation. *Gastroenterology* 2010; 139:1877-86. 234.
38. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ et al. 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1714-24.
39. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:329-41.
40. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med*. 2000;108(1):65-72
41. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-378

Pruebas diagnósticas en estreñimiento crónico

Dr. Enrique Coss Adame

Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Vasco De Quiroga No 15, Col Sección XVI, Tlalpan, Distrito Federal, CP 14000

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es muy frecuente en la población general, con una prevalencia en México que va del 1.9 al 27.2 %. El primer paso en el tratamiento del estreñimiento son los cambios en el estilo de vida (incremento de actividad física, incremento de la fibra en la dieta), con lo que responde la mayoría de los pacientes, aunque el grado de evidencia científica que apoya esta conducta es baja. En aquellos pacientes en que no hay respuesta a un reto de fibra o laxantes osmóticos, se requiere llevar a cabo una evaluación fisiológica del estreñimiento con el objetivo de demostrar la fisiopatología del mismo y de esta manera, dar un tratamiento orientado a corregir el mecanismo alterado. El estreñimiento primario se clasifica en tres subtipos: 1) tránsito normal (mayoría de los pacientes con Síndrome de Intestino Irritable), 2) Tránsito lento (caracterizado por tránsito

prolongado en colon) y 3) Defecación disinérgica (incapacidad o dificultad para evacuar el recto). En el presente capítulo, se describe el abordaje de los pacientes con estreñimiento crónico funcional.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico del estreñimiento es clínico y para ello se cuenta con los criterios de ROMA III (Tabla 1). Aunque el estreñimiento es muy heterogéneo estos criterios son útiles y consideran los 6 síntomas de estreñimiento que son: a) pujo incrementado, b) heces duras o en escóbalos, c) sensación de evacuación incompleta, d) sensación de bloqueo ano-rectal, e) maniobras digitales para lograr la evacuación y f) menos de 3 evacuaciones por semana. Se deben presentar el menos 2 síntomas con inicio de los mismos por más de 6 meses y que estén presentes los últimos 3 meses.

Tabla 1. Criterios de ROMA III para estreñimiento crónico funcional

ROMA III
1.- Incluir 2 o más de los siguientes
• Esfuerzo excesivo en más del 25% de las evacuaciones
• Heces duras o en “bolitas” en más del 25% de evacuaciones
• Sensación de evacuación incompleta 25% de evacuaciones
• Sensación de obstrucción o bloqueo en 25% evacuaciones
• Maniobras para facilitar expulsión en 25% de evacuaciones
• Menos de 3 evacuaciones por semana
2.- Heces disminuidas en consistencia rara vez sin uso de laxantes
3.- Criterios insuficientes de SII
Cumplir con criterios en los últimos 3 meses e inicio de síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico

EVALUACIÓN CLÍNICA

El primer paso para el diagnóstico de estreñimiento crónico funcional es el de excluir las causas secundarias. Esto incluye descartar trastornos orgánicos a nivel colónico, en especial en sujetos con inicio de sintomatología después de los 50 años o presencia de datos de alarma. Se deben excluir medicamentos asociados a estreñimiento, como derivados de opiáceos, anticolinérgicos entre otros.

Es importante que el paciente describa sus hábitos defecatorios para lo cual es útil la escala de Bristol. Se ha demostrado que la forma de las evacuaciones tiene relación con el tránsito intestinal, siendo los tipos 1 y 2 asociados con tránsito lento mientras el 6 y 7 con tránsito acelerado.

Otro aspecto importante es el conocer los hábitos dietéticos de los pacientes ya que omitir alimentos en especial el desayuno o el consumo de poca fibra en la dieta está relacionado con un hábito intestinal disminuido. La ingesta de alimentos estimula el reflejo gastrocólico que está relacionado con las contracciones propagadas de alta amplitud (CPAA), las cuales son efectivas para propulsar el bolo fecal al recto.

El estado de salud mental es relevante en la evaluación de pacientes con estreñimiento. La ansiedad y la depresión son más frecuentes en esta población en comparación con la población general. Por otro lado se ha reportado hasta un 22-48% de historia de abuso sexual y un 31-74% de abuso físico en pacientes con estreñimiento.

Figura 1. Ejemplo de tránsito colónico con marcadores radioopacos



EXAMEN FÍSICO

La exploración física es importante para descartar problemas causados por estreñimiento secundario y alteraciones que sugieran la necesidad de realizar estudios paraclínicos de extensión.

TACTO RECTAL

Esta parte del examen físico se encuentra infrutilizada y esto se debe entre varias situaciones a que el médico no realiza esta maniobra debido a pena por realizarlo, falta de experiencia en su utilización y falta de tiempo.

Desde la inspección se pueden observar escoriaciones, fisuras, hemorroides externas, lesiones cutáneas que pueden requerir de pronta intervención. Es necesario realizar el procedimiento de inspección tanto en su modo estático así como durante la maniobra de apretar y de pujo pues ayuda a evaluar el descenso del periné, prolapsos, plexos hemorroidales. Los reflejos ano-cutáneos se evalúan a continuación y su ausencia sugiere daño neurológico de la zona.

El tacto rectal se debe realizar utilizando el dedo explorador para determinar la presión en reposo, evaluar el incremento de la presión durante la maniobra de apretar y evaluar el grado de relajación durante la maniobra defecatoria. Durante esta última, se debe posicionar la otra mano sobre el abdomen del paciente para evaluar la fuerza durante el pujo. Estudios han determinado que el tacto rectal al compararse con la manometría tiene una sensibilidad de 75% y especificidad de 87% para el diagnóstico de disinerxia.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Radiología

La radiografía simple de abdomen se utiliza frecuentemente más su rendimiento diagnóstico es bajo en estreñimiento crónico. No existe estudio que sugiera que la cantidad de materia fecal determinada en una radiografía simple correlacione con estreñimiento del paciente. En tanto, el co-

lon por enema es un método que se utiliza para descartar lesiones orgánicas al interior del colon. Sin embargo la colonoscopia ha suplantado al colon por enema como estudio inicial para búsqueda de lesiones orgánicas. El valor actual podría estar en la detección de megacolon y megarecto en pacientes con estreñimiento crónico.

La defecografía es una herramienta valiosa en la detección de alteraciones estructurales de la región ano-rectal en pacientes con estreñimiento crónico. También es un método adecuado para el diagnóstico de disinerxia. La retención de 20% o más del material baritado sugiere disfunción ano-rectal. Además, se evalúa el ángulo ano-rectal en reposo y durante la maniobra de defecación y se puede evaluar el descenso del periné durante la maniobra. Es posible detectar rectocele, intususcepción, megarecto.

Desafortunadamente, la defecografía no es un método estandarizado por lo que existe mucha variabilidad de acuerdo al centro donde se realice. La defecografía se debe realizar en posición sentada para asegurar maniobras adecuadas.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Es posible realizar defecografía por RMN. Tiene como principal ventaja la evaluación integral del piso pélvico. Se ha demostrado que tiene un incremento en el rendimiento diagnóstico de hasta 31% en comparación con defecografía sola y hasta 70% de hallazgos sugerentes de defecación disinérgica.

El problema son los costos y la disponibilidad del estudio. Es necesario tener un resonador en el cual el paciente se encuentre en posición sentada para evaluar de forma adecuada las estructuras de la pelvis.

Colonoscopia

Su principal función es el descartar causas orgánicas de estreñimiento en particular en pacientes con datos de alarma. Existe poca evidencia para sustentar que la colonoscopia deba ser rutinaria en la evaluación de pacientes con estreñimiento en ausencia de datos de alarma. En pacientes

jóvenes, puede ser suficiente la realización de colonoscopia flexible pero el grado de evidencia que soporte esta recomendación es bajo.

TRÁNSITO COLÓNICO

Marcadores Radio-opacos (MRO)

Los MRO ayudan a medir de forma objetiva el tránsito colónico (Figura 2). El protocolo para su realización no se encuentra estandarizado. En general se acepta que el paciente debe realizar este estudio sin la influencia de medicamentos laxantes al menos 5 días antes de su realización y durante todo el tiempo que dure la investigación. Existen 2 métodos: 1) Cápsula simple y 2) Método de dilución (Metcalf) (Figura 1)

1) Cápsula simple:

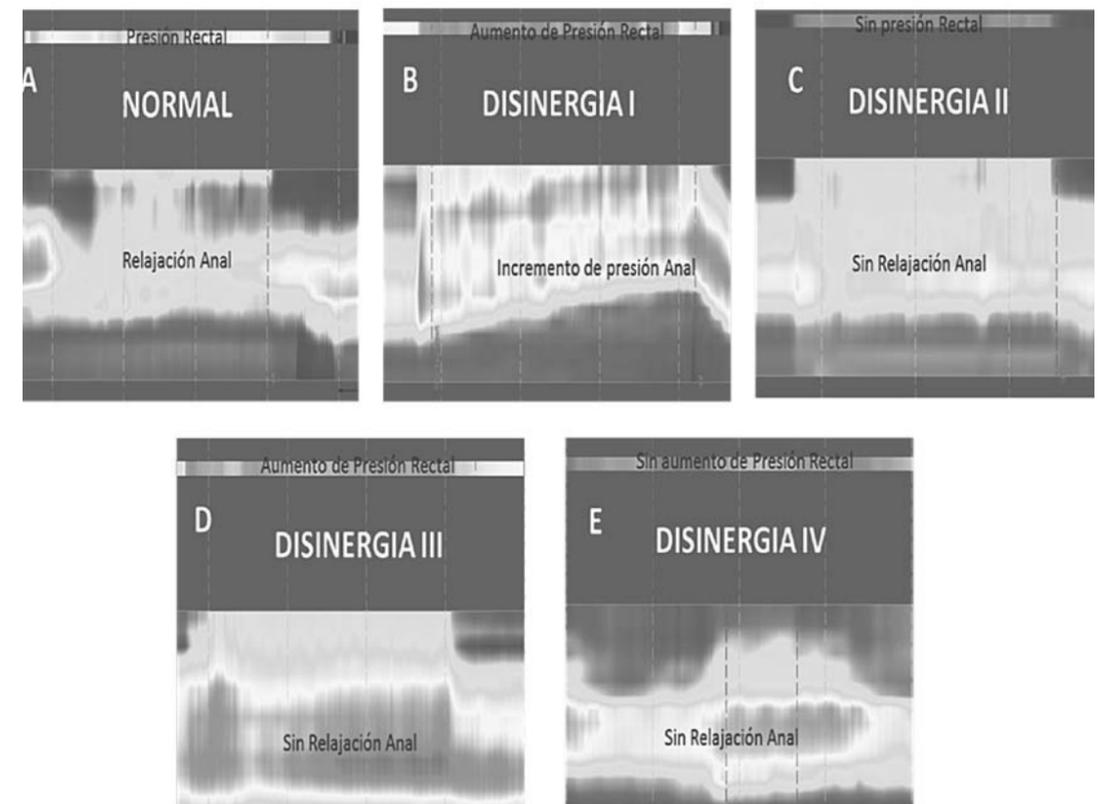
Se administra una cápsula que contiene 24 marcadores (día 1). Se realiza una radiografía simple de abdomen y pelvis (es necesario tomar 1 a

2 radiografías, con el objetivo de cubrir todo el marco cólico y la región rectosigmoidea) a las 120 hrs posterior a la ingesta de la cápsula. La presencia de más de 5 marcadores en esta evaluación sugiere tránsito lento. A este método, por ser más inexacto, se le considera para escrutinio o tamizaje de pacientes con sospecha de estreñimiento crónico.

2) Método dilucional (Metcalf):

En este método es más exacto. Requiere la administración de una cápsula con 24 MRO en día 1, 2 y 3, cada 24 hrs, siempre a la misma hora. Al día 4, se adquiere una radiografía de abdomen y pelvis, misma que se repite al día 7. El tránsito intestinal se mide en horas siendo un parámetro de normalidad menor de 72 hrs. Otra ventaja es que permite valorar el tránsito regional (colon derecho, izquierdo y rectosigmoideos).

Figura 2. Ejemplo de patrones defecatorios



CÁPSULA DE MOTILIDAD INALÁMBRICA (SMARTPILL)

Esta tecnología incorpora en una cápsula sensores de presión, pH y temperatura. Con ello se puede hacer la evaluación del tránsito colónico pero además es posible evaluar el vaciamiento gástrico y del intestino delgado. Esto lo hace útil en la evaluación de pacientes con estreñimiento en quienes se sospecha de trastornos de la motilidad generalizados (Figura 3).

Se provee de una comida estándar 30 minutos antes de la ingesta de la cápsula, el cual está destinado a estimular al estómago para evaluar el vaciamiento del estómago. Posterior a la ingesta de la cápsula, el paciente se abstiene de comer durante las siguientes 6 hrs para luego iniciar una dieta habitual. Los valores normales para vaciamiento de estómago es < 4 hrs, Intestino Delgado 3.5-5 hrs y Tránsito colónico < 59 hrs. Al igual que el tránsito con MRO, no se permite el uso de laxantes 72 hrs antes y durante la duración de la prueba que es de 5 días.

MANOMETRÍA

Manometría Colónica

La manometría evalúa la función motora física del colon. Existen tecnologías que utilizan la perfusión de agua a través de capilares, la cual es estacionaria (laboratorio) y de estado sólido, que pueden utilizarse de manera ambulatoria y medir la actividad del colon en 24 hrs. Todos los protocolos evalúan la respuesta a alimentos (comida estándar) y puede incorporarse reto con estimulantes de la motilidad. El protocolo varía de acuerdo a cada centro y solo se encuentra disponible en pocos centros. A partir de la información de este estudio, se puede determinar si el paciente presenta una alteración neuropática (falta de coordinación, falta de CAAP) o miopático (ondas de baja amplitud pero adecuada frecuencia y coordinación) lo cual puede influir en el tratamiento del paciente. Es una herramienta útil en la evaluación de pacientes con estreñimiento de tránsito lento (inercia colónica) para determinar la necesidad de colectomía.

Manometría Ano-rectal (MAR)

Evalúa la información de la función motora del aparato esfinteriano, sensibilidad rectal, reflejos locales e integrados a nivel espinal así como actividad dinámica del esfínter (maniobra de apretar y defecatoria) que son útiles en la evaluación de pacientes con estreñimiento que no responde a tratamiento convencional, en especial para diagnosticar (disinergia defecatoria).

Aunque existen diferentes protocolos dependiendo el centro donde se realice y la tecnología que se utilice, se han publicado los estándares mínimos para la realización de la manometría ano-rectal auspiciado por la Asociación Americana de Neurogastroenterología y Motilidad en las cuales se requiere la realización de al menos: 1) tono de reposo, 2) contracción, 3) maniobra defecatoria, 4) Sensibilidad rectal con distensión con balón.

Es posible determinar el patrón defecatorio utilizando MAR, distinguiendo así, el patrón normal de aquellos disinérgicos. En la figura 2 se ilustra los diferentes tipos de patrón defecatorios.

Manometría Ano-rectal de Alta Resolución, Alta Definición

Esta tecnología incorpora mayor número de sensores distribuidos desde el recto y el aparato esfinteriano y a través de la transpolación de la presión mediante un software especializado, se construyen topogramas de la presión (Topogramas de Clouse). Esto hace que la evaluación del recto se realice de forma más rápida y su interpretación más intuitiva. Se lleva a cabo el mismo protocolo de evaluación que en manometría análoga.

La manometría de alta definición utiliza una sonda rígida de 10 cms de largo, 9 mm de diámetro que contiene 256 sensores distribuidos circunferencialmente. Con esta tecnología es posible realizar mapas de presión tridimensional (3D) de la región ano-rectal, lo que puede ser útil en la evaluación de pacientes con lesiones del aparato esfinteriano (incontinencia fecal) y una mejor evaluación fisiológica del ano-recto.

PRUEBA DE EXPULSIÓN DE BALÓN

Este método simple, puede ser realizado en el consultorio al momento de la evaluación del paciente. Esta prueba carece de estandarización y se lleva a cabo de diversas maneras, bien sea en decúbito lateral izquierdo, con o sin tracción (200 grs) para asistir a la defecación o bien en posición sentada sobre un cómodo. Se infla un balón con 50 cc de agua a temperatura corporal y en privacidad, se instruye al paciente a iniciar maniobras defecatorias con el objetivo de expulsar el balón. La mayoría de los sujetos sanos logran la expulsión en menos de 1 minuto. Por lo tanto una prueba es positiva si no se logra la expulsión en menos de este tiempo. Es positiva en sujetos estreñidos entre un 23 a 67% y se ha estimado una sensibilidad de 88% con especificidad de 89% con un valor predictivo negativo de 97%. La expulsión del balón no excluye disinergia por lo que esta prueba debe ser interpretada en conjunto con manometría ano-rectal.

BAROSTATO

Este mide la actividad tónica del colon y recto. Con una sonda y balón conectado a un aparato computarizado que realiza distensiones predeterminadas (paradigmas de presión y volumen) se evalúa en tono de la pared, la distensibilidad (compliance, curvas presión-volumen) y la sensibilidad colónica y rectal. Esta herramienta es útil para evaluar pacientes con trastornos de la sensibilidad y distensibilidad del colon y recto.

CONCLUSIONES

El estreñimiento es muy frecuente y su fisiopatología heterogénea. Ante la falla a un reto diagnóstico-terapéutico con fibra o laxantes debe hacer iniciar un protocolo de investigación fisiológica que incluya MAR y en su caso tránsito colónico.

El adecuado diagnóstico fisiopatológico de los pacientes con estreñimiento rebelde a tratamiento, fomentará un tratamiento óptimo en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herz MJ, Kahan E, Zalevski S, et al. Constipation: a different entity for patients and doctors. *Fam Pract* 1996;13:156-9.
2. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, et al. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3130-7.
3. Probert CSJ, Emmet PM, Cripps HA. Evidence for the ambiguity of the term constipation: the role of irritable bowel syndrome. *Gut* 1994;35:1455-8.
4. Rao SSC. Constipation: Evaluation and Treatment of Colonic and Ano-rectal Motility Disorders *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2009; 19:117-139
5. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377-90.
6. Rao SS, Meduri K. What is necessary to diagnose constipation? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25(1):127-40.
7. Remes-Troche JM. Estreñimiento: evaluación inicial y abordaje diagnóstico. *Rev Mex Gastroenterol* 2005; 70 (3): 312-322
8. Rao SS. Dyssynergic defecation and biofeedback therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008 Sep;37(3):569-86.

Tratamiento del estreñimiento crónico

Dra. Marcela Cristina Ruiz López, Dr. Enrique Coss Adame

Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Vasco De Quiroga No 15, Col Sección XVI, Tlalpan, Distrito Federal, CP 14000

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es una condición común y heterogénea, que se define como una disminución en la frecuencia de evacuaciones, menos de 3 a la semana, cuya prevalencia en México se ha establecido en 14.4% de acuerdo a los criterios de ROMA II y ROMA III, afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes (relación mujeres: hombres de 3:1).

De acuerdo a los criterios de ROMA III (2006) se define estreñimiento a los pacientes que presentan 2 o más de los siguientes síntomas: 1) incremento de pujo, 2) heces en "bolitas" o fragmentadas, 3) sensación de evacuación incompleta, 4) sensación de obstrucción o bloqueo ano-rectal, 5) uso de maniobras manuales para facilitar la evacuación, 6) menos de 3 evacuaciones por semana, en por lo menos 25% de las evacuaciones. Así como ausencia heces sueltas o líquidas sin el uso

de laxantes, criterios insuficientes para SII, y la presencia de síntomas durante los últimos 3 meses pero que comenzaron 6 meses antes del diagnóstico.

El estreñimiento crónico impacta la calidad de vida de los pacientes, afectado sus funciones sociales y psicológicas, y entorpeciendo su capacidad para realizar actividades cotidianas

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Dentro las opciones terapéuticas para el tratamiento del estreñimiento se encuentran las modificaciones en el estilo de vida como el aumento en la ingesta de fibra dietética y líquidos y la realización de ejercicio, sin embargo existe poca evidencia que sustente dichas modificaciones. Cuando no se experimenta mejoría de los síntomas con los cambios en el estilo de vida es recomendable el empleo de fármacos laxantes. (Ver Figura 1.)

Figura 1

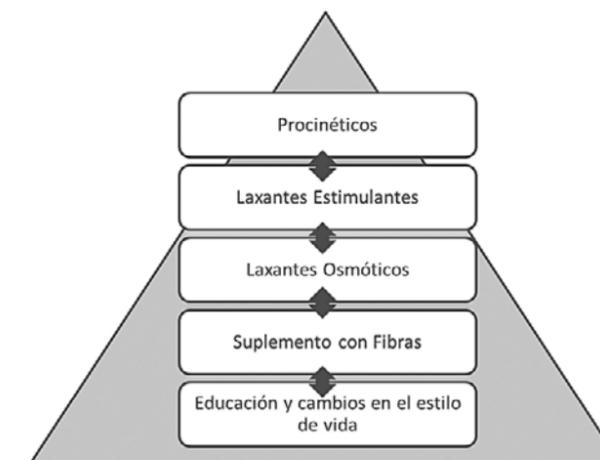


Figura 1. Algoritmo de tratamiento.

Los fármacos para el tratamiento del estreñimiento pueden ser clasificados como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales fármacos laxantes y mecanismo de acción			
Agente	Representante		Mecanismo de acción
1. Formadores de bolo			
	Fibras	Solubles (Psyllium)	Retención de agua en heces, aumento de volumen y mejora de consistencia
		Insolubles (Bran)	
	Metilcelulosa		
	Policarbofil calcio		
2. Ablandadores de heces y agentes humectantes			
	Docusato de sodio		Facilita la vinculación de agua a la heces por acción detergente y aumenta su volumen
	Docusato de calcio		
3. Laxantes estimulantes			
	Bisacodil		Incrementa la peristalsis activando el plexo mientérico y disminuyendo la absorción de agua
	Derivados Senna		
4. Laxantes osmóticos			
	Magnesio y sulfato		Vinculación osmótica al agua
	Fosfatos		
	Azúcares absorbibles	poco Lactulosa	
	Sorbitol		
	Polietilenglicol		
5. Activadores canales de cloro			
	Lubiprostona		Incrementan la secreción de fluidos intestinales disminuye el tiempo del tránsito colónico.
6. Activadores de guanilato ciclasa			
	Linacotide		Induce secreción de bicarbonato y cloro al lumen intestinal y reduce el tiempo de tránsito colónico.
7. Agonistas receptores 5-HT₄			
	Tegaserod		Agonista de receptores con efecto procinético
	Prucaloprida		
8. Antagonistas opioides			
	Metilnaltrexona		Antagonista del receptor μ -opioides
	Alvimopan		
9. Otros fármacos			
	Neutrofina		Factores de crecimiento relacionado con el desarrollo y mantenimiento de neuronas del sistema nervioso entérico
	Colchicina		Producción de prostaglandinas que induce secreción intraluminal y aumento en la motilidad intestinal

1) AGENTES FORMADORES DE BOLO

Fibras

El estreñimiento se ha asociado con la falta de consumo de fibra en la dieta, y se ha demostrado una correlación entre el aumento de consumo de esta con una mejoría en las evacuaciones y en el tránsito colónico. Se recomienda un consumo de fibra dietética de entre 20 y 30 gramos por día y esta puede ser obtenida del pan de grano entero, cereales, frutas cítricas y vegetales.

Los agentes formadores de bolo son suplementos de fibras que se expanden con agua para aumentar el volumen de las heces y mejorar los movimientos intestinales, disminuye la presión intracolónica especialmente en el sigmoides y genera cambios en la microbiota lo que favorece su crecimiento. Son considerados de primera elección para el tratamiento del estreñimiento crónico leve a moderado, especialmente en aquellos pacientes en los que se ha observado una deficiencia de fibra dietética. Pueden clasificarse en solubles (Psyllium) e insolubles (bran).

El Psyllium ha mostrado una eficacia superior en el tratamiento del estreñimiento, en al menos 3 ensayos clínicos al compararse con placebo, aumentando el tránsito colónico y la consistencia de las heces.

Es necesario un adecuado consumo de fluidos para que estos fármacos funcionen de manera adecuada. Una deficiencia en el consumo de líquidos puede generar distensión abdominal y obstrucción intestinal. El psyllium actúa como fibra dietética y estimula la acción de la microbiota lo que puede generar meteorismo, flatulencia y distensión abdominal, los agentes sintéticos no son degradados por las enzimas de la microbiota intestinal evitando la formación de gas, sin embargo una de las principales ventajas de las fibras es que no produce efectos a nivel sistémico y puede ser utilizado a largo plazo. Se ha reportado que los agentes formadores de bolo pueden llegar a generar retraso en el vaciamiento gástrico y decremento del apetito.

La respuesta positiva al tratamiento con fibra se ha situado entre las 4 y 6 semanas, por lo que se sugiere mantener el tratamiento de 1 a 2 meses antes de considerarlo fallido.

Metilcelulosa

La metilcelulosa es un polímero de fibra sintética que está metilado, lo que genera resistencia a la fermentación bacteriana. Este fármaco aumenta la absorción de agua en la luz del colon, aumentando el bolo fecal y promoviendo la motilidad y la reducción del tiempo de tránsito colónico.

Policarbofil de calcio

Es una resina hidrófila resistente a la degradación bacteriana, por lo que es menos probable que cause distensión abdominal y aumento en la producción de gas. En paciente con síndrome de intestino irritable con predominio estreñimiento existe evidencia de que este fármaco mejora los síntomas y el paso de heces, pero no disminuye el dolor abdominal.

2) ABLANDADORES DE HECES Y AGENTES HUMECTANTES

Los ablandadores de heces permiten el paso de agua en la materia fecal disminuyendo la tensión superficial de del bolo fecal. Existe poca evidencia que soporte su uso de manera crónica.

Docusato de sodio

Es un laxante ampliamente utilizado y actúa también como detergente que estimula la secreción de líquidos en el intestino delgado y grueso. Existe poca evidencia que respalde su uso, un estudio ha demostrado que no existe diferencia en el volumen o peso de las heces, un pequeño estudio doble ciego, cruzado, demostró que la mejoría de los síntomas se presentaba en un tercio de los pacientes estudiados. Mientras que otros estudios han demostrado que el docusato de sodio es menos efectivo que el Psyllium para el tratamiento del estreñimiento crónico.

3) LAXANTES ESTIMULANTES

Los derivados de Senna y el bisacodil son dos de los laxantes estimulantes más usados. Actúan sobre el plexo mientérico del colon y estimulan las contracciones peristálticas, dosis bajas previenen la absorción de agua y sodio y dosis altas estimulan la secreción de sodio, seguida de agua al lumen del colon.

El bisacodil ha demostrado eficacia y seguridad en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado al ser comparado con placebo, y sus beneficios han sido comparado con el picosulfato de sodio en un estudio aleatorizado. El nivel de recomendación del bisacodil es superior que los derivados de senna.

El bisacodil es bien tolerado y produce heces suaves y formadas. Actúa rápidamente y son adecuados para el estreñimiento temporal. Dentro de los efectos adversos se han reportado cólicos y heces líquidas.

Los derivados de senna son productos derivados de plantas, sus componentes son glucósidos inactivos que no se absorben y son hidrolizados por glicosidasas bacterianas del colon y producen moléculas activas. Estos metabolitos activos aumentan el transporte de electrolitos en el lumen del colon y estimulan los plexos mientéricos y aumentan la motilidad intestinal. Actúan de 6 a 8 h después de la administración oral del fármaco.

El nivel de recomendación de los derivados de senna es moderado, aunque existen 3 ensayos clínicos controlados que han demostrado superioridad en el tratamiento del estreñimiento crónico al ser comparado con otros laxantes. El uso de senna a largo plazo se ha vinculado a la aparición de carcinoma de colon debido a que el uso de este genera Melanosis coli.

4) LAXANTES OSMÓTICOS

Polietilenglicol (PEG), lactulosa, sorbitol e hidróxido de magnesio son ejemplos de este grupo de fármacos. Los laxantes osmóticos suelen ser empleados cuando los

fármacos de primera línea (formadores de bolo) o los ablandadores de heces no han funcionado. Los laxantes osmóticos absorben y retienen agua como resultado de su naturaleza hiperosmolar y facilitan así el paso de heces.

Magnesio y sulfato

El magnesio, el sulfato y el fosfato son iones que se absorben pobremente en el intestino, por lo que genera un estado hiperosmolar intraluminal. El óxido de magnesio se ha considerado una opción segura para el tratamiento del estreñimiento moderado. El sulfato de magnesio es un laxante más potente que suele producir evacuaciones líquidas y aumentadas en volumen así como distensión abdominal, además de hipermagnesemia en pacientes con enfermedad renal e íleo paralítico inducido por este.

El empleo de magnesio en adultos mayores debe de realizarse con cuidado debido a su espectro de toxicidad y sus efectos gastrointestinales. Los laxantes que contienen magnesio no son recomendados para pacientes con insuficiencia renal y disfunción cardíaca por el elevado de riesgo de desequilibrios electrolíticos y sobrecarga de volumen por absorción de magnesio y fosfatos.

El sulfato de sodio suele ser utilizado para realizar la limpieza del colon antes de procedimientos diagnósticos o quirúrgicos, y puede absorberse de manera importante en el yeyuno y generar desequilibrios electrolíticos.

Fosfatos

Los fosfatos requieren de altas dosis para producir un efecto osmótico laxativo. Se han reportado efectos adversos con fosfato de sodio como hiperfosfatemia, especialmente en pacientes con lesión renal aguda e insuficiencia renal, por lo que su uso está prohibido en los Estados Unidos. Los factores de riesgo para desarrollar estas complicaciones incluyen edad avanzada, deshidratación, uso de IECAs y antiinflamatorios no esteroideos y no son recomendados para pacientes con insuficiencia renal y cardíaca.

AZUCARES NO ABSORBIBLES

Lactulosa

La lactulosa es un disacárido sintético poco absorbible de galactosa y fructosa. Este carbohidrato sirve de sustrato para la fermentación bacteriana en el colon por lo que se produce hidrógeno y metano, disminuye el pH fecal, dióxido de carbono, agua y ácidos grasos, estos productos son agentes osmóticos que promueven la motilidad intestinal y secreción. La dosis recomendada para adultos es de 15 a 30 mL una o dos veces por día. El tiempo de acción del fármaco es de entre 24 y 72 h, más prolongado que cualquier otro laxante osmótico.

La lactulosa aumenta la frecuencia de las evacuaciones en pacientes con estreñimiento crónico y es dosis dependiente. Los efectos adversos identificados son la distensión abdominal y la producción de gas que pueden ser limitantes en el tratamiento.

Sorbitol

El sorbitol es una azúcar poco absorbible y produce efectos similares a la lactulosa a menor costo, y suele ser empleado como endulzante artificiales. Mediante un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado al comparar lactulosa (20 g/d) y sorbitol (21 g/d) no se encontró diferencia entre la presencia de movimientos intestinales y la preferencia de los pacientes. Se ha demostrado que 5 g pueden producir un aumento en la fermentación bacteriana y 20 g produce diarrea en la mitad de los pacientes. Dentro de los efectos adversos se ha reportado presencia de náusea.

Polietilenglicol (PEG)

El PEG es un laxante isoosmótico que es metabólicamente inerte que se une a agua y favorecer su retención dentro del lumen y ha demostrado ser un tratamiento efectivo para el estreñimiento crónico y para el tratamiento de impactación fecal en pacientes refractarios a otros tratamientos.

PEG 3350 es un medicamento de libre venta que no contiene ninguna sal que pueda ser absorbida, por lo que no genera desequilibrio electrolítico o malabsorción intestinal.

El mayor efecto obtenido por el PEG es observado a la segunda semana de tratamiento. Dosis menores de PEG han demostrado ser más efectivas que la lactulosa para el tratamiento del estreñimiento.

El PEG ha demostrado tener una mejor evidencia de uso en 3 ensayos clínicos al ser comparados con placebo, mejorando la frecuencia de las evacuaciones y la consistencia de las heces.

PEG puede causar náusea, flatulencia, cólicos y diarrea, especialmente en los ancianos y la dosis de este fármaco debe de ser graduada de acuerdo a la respuesta. Existen reportes de edema pulmonar severo con el uso de PEG.

5) ACTIVADORES CANALES CLORO

Los activadores de los canales de cloruro son ácidos grasos bicíclicos que incrementan la secreción de fluidos intestinales activando de manera selectiva los canales de cloruro tipo 2 (ClC-2) en la membrana apical del epitelio gastrointestinal y disminuye el tiempo del tránsito colónico.

Lubiprostona es el fármaco representativo de este grupo, aprobado durante el 2004 por la FDA para el tratamiento del estreñimiento crónico.

A dosis de 8 a 24 µg dos veces al día and demostrado disminuir el pujo excesivo y mejorar la consistencia de las heces. Una dosis de 24 µg dos veces al día está aprobado para el tratamiento de estreñimiento crónico, mientras que una dosis de 8 µg dos veces al día está aprobada solo para el tratamiento del síndrome de intestino irritable con predominio estreñimiento.

Existen por lo menos 3 estudios doble ciegos, aleatorizados y controlados comparados contra placebo que han demostrado la eficacia de lubiprostona al aumentar los movimientos intestinales espontáneos y mejorando las síntomas reportados por los pacientes.

Dentro de los efectos adversos reportados se encuentran la cefalea, náusea y diarrea

y el empleo de lubiprostona como tratamiento de largo plazo parece ser seguro.

6) ACTIVADORES DE GUANILATO CICLASA

Linaclotida es un fármaco de 14 aminoácidos poco absorbible que actúa sobre los receptores de guanilato ciclasa-c del epitelio colónico y que induce secreción de bicarbonato y cloro al lumen intestinal y reduce el tiempo de tránsito colónico.

Su eficacia y seguridad ha sido probada por ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, comparados contra placebo con resultados prometedores hasta ahora. Además se ha demostrado que mejora la frecuencia de las evacuaciones, consistencia de heces, malestar abdominal, distensión abdominal, severidad del estreñimiento y en la calidad de vida (PAC-QOL) al ser comparado con placebo.

7) AGONISTAS RECEPTORES 5-HT₄

Los receptores de 5-hidroxitriptamina subtipo 4 se localizan principalmente en las neuronas aferentes, células de músculo liso, enterocromafines y plexo mientérico del colon, estos receptores son capaces de mediar la liberación de otros neurotransmisores que inician la actividad peristáltica del intestino.

Tegaserod es un agonista parcial de 5-HT₄ aprobado en el 2002 por la FDA para su uso en pacientes con síndrome de intestino irritable de predominio estreñimiento y estreñimiento crónico en menores de 65 años. A pesar de la eficacia mostrada en numerosos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, la FDA desaprobó la comercialización de Tegaserod en 2007 debido al incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, lo que llevó a su completo retiro en 2008.

Prucaloprida es un agonista altamente selectivo para los receptores 5-HT₄. Clínicamente mejora los movimientos intestinales y los síntomas reportados por los pacientes con estreñimiento crónico, de manera especial en casos severos. Se han

realizado múltiples estudios demostrando la eficacia y la seguridad de este fármaco frente al placebo en pacientes con estreñimiento crónico, aumentando los movimientos intestinales espontáneos, la satisfacción experimentada y mejorando escalas de calidad de vida relacionada a la salud. Y no se han reportado riesgos cardiovasculares de importancia con el uso de este fármaco.

8) ANTAGONISTAS OPIOIDES

Metilnaltrexona es un antagonista del receptor μ -opioide periférico aprobada por la FDA en 2008 para el estreñimiento inducido por opioides en pacientes que reciben tratamiento con opioides de manera continua.

Alvimopan es un fármaco antagonista del receptor μ -opioide aprobado por la FDA útil en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides.

9) OTROS TRATAMIENTOS

Neurotrofina-3

La neurotrofina-3 pertenece a una familia de factores de crecimiento relacionado con el desarrollo y mantenimiento de neuronas centrales, periféricas y autonómicas que juegan un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso entérico.

Se ha reportado que 300 ug/kg subcutáneas, tres veces por semana, produce aumento en la frecuencia de las evacuaciones, mejora el paso de las heces y promueve una consistencia más blanda.

Dentro de los efectos adversos reportados se encuentran reacciones leves en el sitio de inyección (33%) y desarrollo de anticuerpos anti-neurotrofina (50%).

Colchicina

La colchicina es usada en el tratamiento de la gota y la fiebre del Mediterráneo, comúnmente empleada como tratamiento del estreñimiento, ya que genera diarrea al producir prostaglandinas que induce secreción intraluminal e induce aumento en la motilidad intestinal, sin embargo la

evidencia para su uso es limitada y se requieren estudios que definan el papel de la colchicina como tratamiento del estreñimiento crónico.

Existe un estudio que demostró aumento en la frecuencia de movimientos intestinales, sin embargo presentaron más dolor abdominal que los pacientes del grupo control. Dentro de sus efectos adversos se han identificado la presencia de diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal, y se ha reportado miopatía y neuropatía por uso prolongado.

Probióticos y prebióticos

Existen estudios que reportan disminución de lactobacilos y bifidobacterias en pacientes con estreñimiento crónico por lo que se han utilizado estos probióticos como tratamiento para dicho padecimiento. Sin embargo la falta de estandarización de las formulas disponibles comercialmente y la falta de ensayos clínicos controlados hacen que la evidencia y la recomendación de esta terapia sea pobre.

CONCLUSIONES

El estreñimiento es una enfermedad de alta prevalencia en nuestra población, que afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes y se relaciona a una menor calidad de vida. Esta condición es heterogénea y cambiante a lo largo del tiempo,

El tratamiento de esta entidad depende del grado de estreñimiento experimentado por cada paciente. Por lo que se requiere de un adecuado abordaje diagnóstico que permita identificar la fisiopatología subyacente y establecer un tratamiento individualizado. Actualmente existen nuevos tratamientos dirigidos al estreñimiento que mejoran la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remes Troche JM, Remes Troche JM, Tamayo de la Cuesta JL, et al. [Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. A) Epidemiology (meta-analysis of the prevalence), pathophysiology and classification]. *Rev Gastroenterol Mex*. Apr-Jun 2011;76(2):126-132
2. Schiller LR. Review article: the therapy of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(6):749-763
3. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349(14):1360-1368
4. Coss-Adame E, Rao SSC. Pharmacologic management of chronic constipation: Current treatment options. *Medicina Universitaria* 2012;14(55):90-98
5. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011;60:209-18.
6. Gonzalez-Martinez MA, Ortiz-Olvera NX, Mendez-Navarro J. Novel pharmacological therapies for management of chronic constipation. *Journal of clinical gastroenterology*. Jan 2014; 48(1):21-28.
7. Bove A, Bellini M, Battaglia E, et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *World J Gastroenterol*. 2012;18:4994-5013.
8. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998;45(21):727-732
9. Voderholzer WA, Schatke W, et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1997;92(1):95-98
10. Cheskin LJ, Kamal N, et al. Mechanisms of constipation in older persons and effects of fiber compared with placebo. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:666-9.
11. McRorie JW, Daggy BP, et al. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(5):491-497
12. DiPalma JA, Buckley SE, Warner BA, Culpepper RM. Biochemical effects of oral sodium phosphate. *Dig Dis Sci* 1996;41(4):749-753
13. Toledo TK, DiPalma JA. Review article: colon cleansing preparation for gastrointestinal procedures. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(5):605-611
14. Harvey RF, Read AE. Saline purgatives act by releasing cholecystokinin. *Lancet* 1973;2(7822):185-187
15. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, et al. Comparison of bisacodyl and sodium picosulfate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin* 2007;23:691-9.
16. Kienzle-Horn S, Vix JM, et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1479-88.
17. Di Palma JA, Smith JR, Cleveland M. Overnight efficacy of polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1776-1779
18. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290(5):G942-G947
19. Barish CF, Drossman D, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090-7.
20. Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:125-32.
21. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011;365:527-536.
22. Camilleri M, Kerstens R, et al. L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358: 2344-54.
23. Lin SR, Ke MY, Luo JY, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of tegaserod in patients from China with chronic constipation. *World J Gastroenterol* 2007;13:732-9.
24. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(3): 367-372
25. Obokhare ID, Champagne B, et al. The effect of alvimopan on recovery after laparoscopic segmental colectomy. *Dis Colon Rectum* 2011;54(6):743-746
26. Coulie B, Szarka LA, Camilleri M, et al. Recombinant human neurotrophic factors accelerate colonic transit and relieve constipation in humans. *Gastroenterology* 2000;119:41-50.
27. Taghavi SA, Shabani S, Mehramiri A, et al. Colchicine is effective for short-term treatment of slow transit constipation: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:389-394.
28. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16:69-75.

Conceptos básicos en la anatomía y fisiología anorectal

Dr. José M. Remes Troche, Dra. Mercedes Amieva-Balmori y Dra. Ana Delfina Cano Contreras

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz
 Teléfono (229) 922 32 92 | Fax: (229) 202 12 31
 E-mail: joremes@uv.mx, jose.remes.troche@hotmail.com

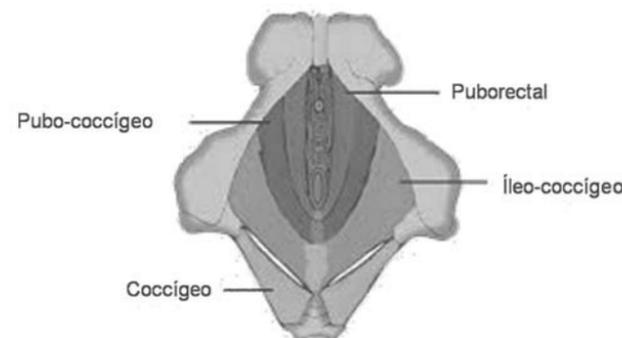
La defecación humana implica una serie de funciones sensitivas y motoras que se integran y coordinan mediante el sistema nervioso central, la médula, el sistema nervioso periférico (somático y visceral), y el sistema nervioso entérico. En este capítulo se detalla la anatomía y fisiología de la defecación normal, incluyendo los avances neurofisiológicos recientes, ya que la valoración de la fisiología normal es primordial para el tratamiento apropiado (fisiopatológico) de trastornos anorectales como el estreñimiento y la incontinencia fecal.

NEUROANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL ANORECTO

Piso pélvico

El elevador del ano o el diafragma pélvico se subdivide en cuatro músculos: el pubococcígeo, el íleo-coccígeo, el coccígeo, y el puborrectal. Estos músculos están unidos periféricamente al cuerpo del pubis, la espina isquiática, y al arco tendinoso, el cual es una condensación de la fascia obturadora presente en esas áreas (Figura

Figura 1. Músculos que conforman el diafragma pélvico o músculo “elevador del ano”



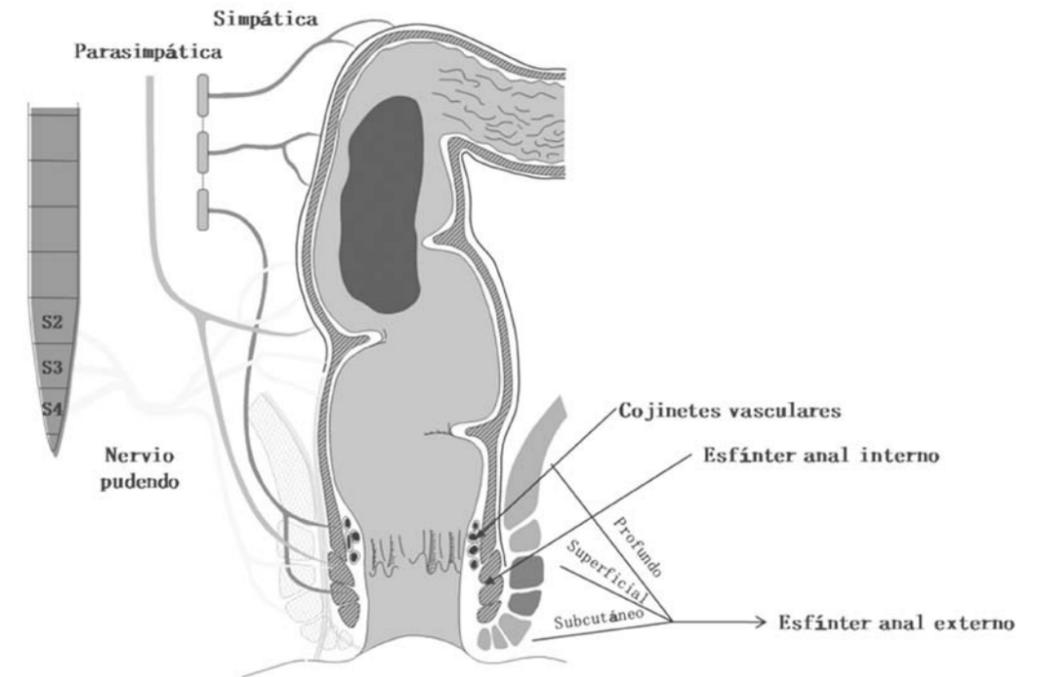
1). No está claro si los puborrectales deben ser considerados como componentes del complejo elevador del ano o el esfínter anal externo (EAE). Basado en el desarrollo la evidencia, su inervación y estudios histológicos el puborrectal parece ser distinto a la mayoría de los otros músculos que conforman el elevador del ano. (1) Por otro lado, el puborrectal y el complejo del EAE están inervados por separado a través de nervios procedentes de S2-S4, lo que sugiere diferencias filogenéticas entre estos dos músculos.(2)

Anatomía anorectal

El recto es una estructura tubular muscular que mide 12 a 15 cm de largo, compuesto de una capa continua de músculo longitudinal entrelazado con una capa muscular circular (3). El ano mide 2 a 4 cm de longitud. Durante el reposo, se forma un ángulo de 90° con el eje del recto. Durante el esfuerzo, este ángulo se torna más agudo, mientras que durante la defecación, el ángulo se hace más obtuso.

El esfínter anal consiste en dos componentes musculares: el esfínter anal interno (EAI), un engrosamiento de 0.3 a 0.5 cm de la capa de músculo liso circular del recto y el esfínter anal externo (EAE), un engrosamiento de 0.6 a 1 cm del músculo elevador del ano (Figura 2). Morfológicamente, ambos esfínteres se encuentran separados y son heterogéneos.

Figura 2. Anatomía de la unidad “anorectal”



El EAI no es simplemente una extensión engrosada de la capa circular de músculo liso que rodea el colon. De hecho, en perros, la capa muscular circular del recto está septada y pobremente definida mientras que el EAI contiene haces musculares bien definidos. (4) En el recto, las células intersticiales de Cajal (ICC) se organizan en redes densas a lo largo de la submucosa y las capas mientéricas; mientras que en el EAI las ICC se encuentran a lo largo de la periferia de los haces musculares dentro de la capa circular. El EAI es predominantemente músculo liso de conducción lenta y resistente a la fatiga (5), este esfínter genera actividad mecánica con una frecuencia de 15 a 35 ciclos/minuto y ondas ultralentas de 1.5 a 3 ciclos/minuto (6). El EAI contribuye aproximadamente con el 70 a 85% de la presión en reposo del esfínter, pero sólo con el 40% después de la distensión súbita del recto y el 65% durante la distensión rectal constante (1-3). De esta manera, el EAI es el principal responsable de mantener la continencia anal durante el reposo. El ano se cierra normalmente por la actividad tónica del EAI. Esta barrera se refuerza durante la contracción voluntaria por el EAE. Los pliegues mucosos anales junto con los paquetes vasculares proveen un sello

adecuado. Estas barreras son reforzadas por el músculo puborrectal que forma una válvula que crea una fuerza hacia adelante que refuerza el ángulo anorectal.

El EAE de esta compuesto por una porción superficial, una subcutánea y una porción profundas; la porción profunda se mezcla naturalmente con el puborectalis (Figura 2).(7) En los hombres, este patrón trilaminar se conserva alrededor de la circunferencia del esfínter. Por el contrario, entre las mujeres, el EAE aparece como un solo haz muscular anterior.

Reflejos Recto Anales

Reflejo recto anal inhibitorio: La distensión rectal se encuentra asociada con una disminución de la presión anal en reposo, lo que se conoce como reflejo recto anal inhibitorio (RRAI) (8). La amplitud y duración de esta relajación se incrementa de manera paralela con el volumen de distensión rectal. Este reflejo es mediado por el plexo mientérico y está presente en pacientes con lesión de los nervios hipogástricos y en pacientes con lesiones de la médula espinal (9) y se encuentra ausente en pacientes con enfermedad de Hirschsprung, en pacientes con miotomía rectal circu-

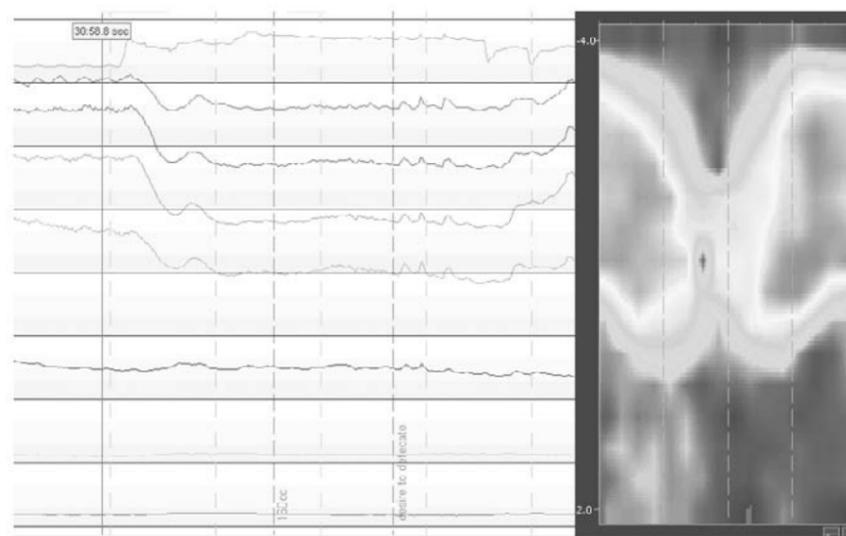
lar y secundario a resección anterior baja (10,11). Adicionalmente, se ha observado que la cantidad de distensión requerida para producir una inhibición máxima del esfínter anal durante el RRAI es significativamente menor posterior a radioterapia (12). El RRAI parece jugar un papel importante en el muestreo y discriminación de los contenidos rectales; la preservación de este reflejo correlaciona con una disminución en la incidencia de despeñes nocturnos posterior a la realización del reservorio ileoanal. El gas imita la distensión rectal súbita y esto se asocia con una disminución en la presión anal.

Recientemente Cheeney G y col (13) estudiaron las características topográficas y manométricas del RAIR utilizando una sonda de Alta Definición que tiene 256 sensores circunferenciales (Sierra Scientific, CA) en 10 voluntarios sanos y pudieron caracterizar los componentes axiales musculares involucrados en este reflejo determinando que los cambios detectados a los 3-4 cm y a los 0.5 y 1 cm sugieren que el RAIR es consecuencia de la elongación

longitudinal del esfínter anal y de su relajación circunferencial (Figura 3). Los autores concluyen que la manometría de alta definición permite un estudio más detallado de todos los componentes involucrados en las respuestas reflejas del ano.

Reflejo rectoanal contráctil: A pesar de que el RRAI puede facilitar la descarga de gas, la distensión rectal induce un reflejo contráctil recto anal con respuesta contráctil anal (RRAC), un esfuerzo reflejo subconsciente para prevenir la liberación de contenidos rectales (14). El RRAC involucra contracción del esfínter anal externo y es mediado por los nervios pudendos y espláncnicos pélvicos. Los incrementos abruptos de la presión intraabdominal, como aquellos que ocurren con la tos o con la risa, se asocian con incrementos simultáneos en la presión del esfínter anal debido a contracción refleja del músculo puborectal y del esfínter anal. Estos reflejos locales son independientes de la sensación rectal.

Figura 3. Reflejo recto anal inhibitorio detectado por manometría de alta definición



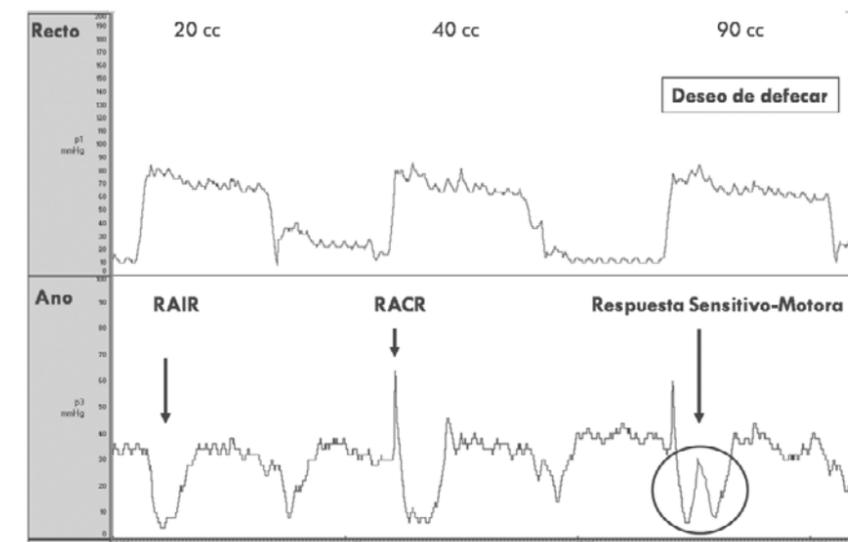
En la parte izquierda de la imagen se observa el trazo en 9 canales durante la distensión de un balón con 160 cc de aire en el recto y se evidencia la relajación del esfínter anal. En la parte derecha de la imagen se observa la reconstrucción de los 256 sensores demostrando topográficamente la ocurrencia del RAIR (Imagen cortesía del Dr. Remes-Troche).

Respuesta sensitiva y motora: Se ha descrito recientemente que la percepción de la distensión rectal está asociada con una respuesta anal contráctil única, consistente y reproducible – la respuesta sensorial-motora (RSM), cuyo significado clínico es aún incierto. (15) En la Figura 4 se muestran ejemplos representativos de los 3 reflejos más importantes que se presentan en la región anorectal, el RAIR, el RACR y la RSM. Utilizando la zona de alta definición con 256 sensores, Cheeney G y col (16) revelaron por primera vez que esta RSM, es única y se debe primariamente a la activación y contracción del músculo puborectal y que siempre se asocia al deseo de defecar. Este hallazgo es sumamente relevante ya que esta asociación sensitiva con un componente motor, nunca antes descrito, puede ser responsable en la fisiopatología de algunos trastornos anorectales como la disiner-gia del piso pélvico.

Inervación y función sensorial

El anorecto se encuentra ricamente inervado por nervios autonómicos motores y sensoriales y por el sistema nervioso entérico. El nervio principal es el nervio pudendo, que tiene su origen del segundo, tercero y cuarto nervios sacros (S2, S3 y S4) y es el que inerva el EAE. El nervio pudendo es un nervio mixto que tiene funciones tanto motoras como sensoriales (1,2). El bloqueo del nervio pudendo crea una pérdida de sensibilidad en la piel perianal y genital así como debilidad del músculo del esfínter anal, pero no afecta las sensaciones rectales, también inhibe los reflejos contráctiles rectoanales, lo que sugiere que la neuropatía pudenda puede afectar la respuesta refleja contráctil rectoanal. La sensación de distensión rectal es transmitida a lo largo de los nervios parasimpáticos S2, S3 y S4. Estas fibras nerviosas corren a lo largo de los nervios espláncnicos pélvicos y son independientes del nervio pudendo.

Figura 4. Reflejos rectoanales observados durante la realización de manometría anorectal



En esta imagen se muestran 3 sets consecutivos de distensiones de un balón colocado en el recto para la evaluación de los reflejos rectoanales. En la primera distensión, se observa un incremento de la presión rectal (p1) con una relajación transitoria del esfínter anal (p3), demostrando la presencia del reflejo recto anal inhibitorio (RAIR). Durante la segunda distensión, una contracción breve y transitoria es observada en respuesta a la distensión, este es el reflejo recto anal contráctil (RACR). En la tercera distensión, el sujeto reporta una sensación de deseo de defecar a los 90 cc y simultáneamente se observa una respuesta anal contráctil, esta es la respuesta sensitivo-motora.

No está completamente entendido cómo los humanos percibimos los contenidos fecales en el ano recto. Estudios han confirmado que la distensión con balón es percibida en el recto y que dicha percepción juega un rol en el mantenimiento de la continencia (17). A pesar de la ausencia de receptores especializados en la mucosa rectal, como los corpúsculos de Paccini o los cuerpos de Golgi-Mazzoni, existe evidencia de que la sensación rectal se presenta por la estimulación de las terminales nerviosas y los mecanoreceptores que se encuentran en la pared rectal y las estructuras pélvicas adyacentes (18). También en modelos de ratas se ha confirmado la existencia de terminales nerviosas laminares intragangliónicas (IGLE) en el plexo mientérico de la pared rectal que son sensibles a distensión mecánica (19). El condicionamiento sensorial puede mejorar tanto la hiposensibilidad como la hipersensibilidad del recto (20). La estimulación mecánica del recto puede producir respuestas evocadas cerebrales, lo que confirma que el recto es un órgano sensorial. A pesar de que no existen terminales nerviosas organizadas en la mucosa rectal o en el plexo mientérico, si existen fibras nerviosas mielinizadas y desmielinizadas (13). Estos nervios median la respuesta sensorial inducida por contracción o distensión así como los reflejos viscerovisceral, recto anal inhibitorio y recto anal contráctil. La sensación rectal y la habilidad para defecar puede ser abolida completamente por la resección de los nervios erigentes. Si la inervación parasimpática se encuentra ausente, la plenitud rectal solamente es percibida como una sensación vaga de discomfort. Incluso parapléjicos o personas con lesiones neuronales sacras pueden tener algún grado de función sensorial, pero prácticamente no se presenta ninguna sensación si las lesiones alcanzan la médula espinal alta. De esta manera, los nervios sacros están íntimamente involucrados en el mantenimiento de la continencia.

Se ha sugerido que los contenidos intestinales son censados periódicamente por muestreos anorectales proceso por el cual la relajación transitoria del EAI permite a los contenidos fecales del recto poner-

se en contacto con órganos sensoriales especializados como las terminales de Krause, los cuerpos de Golgi-Mazzoni, los corpúsculos genitales, los corpúsculos de Meissner y Paccini que se encuentran en el canal anal superior (1,2). Los nervios aferentes especializados pueden existir y procesar sensaciones de tacto, temperatura, tensión y fricción (21). Los pacientes incontinentes, al parecer, tienen una disminución en el muestreo de los contenidos rectales en comparación con los sujetos continentales. El rol de la sensación anal, aparentemente es facilitar la discriminación entre gas y heces y la tonificación fina de la barrera de continencia, pero su papel preciso no ha sido caracterizado. El mapeo cortical con estimulación magnética transcranial, sugiere que la respuesta anal y rectal son representadas bilateralmente en la corteza motora superior, que representa el área 4 de Brodmann (19).

Neurotransmisores

El EAI se encuentra densamente inervado por nervios adrenérgicos (5). La estimulación de los receptores alfa y beta adrenérgicos pueden producir contracción y relajación del EAI (22). Todos los agonistas de los adrenoreceptores beta (beta1, beta2 y beta3) relajan el EAI, el efecto del receptor beta3 es mediado por el guanilato monofosfato cíclico (GMP-C) vía similar a la del óxido nítrico (ON). El EAI es más sensible a agonistas adrenérgicos que a colinérgicos; los agonistas colinérgicos pueden tanto contraer como relajar el EAI en humanos (2). Los agonistas nicotínicos también relajan el EAI, probablemente a través de los mecanismos de la vía no adrenérgica – no colinérgica. El ON media el tono del EAI y el RRAI. Estudios recientes sugieren que las isoformas de la sintetasa del ON (neuronal y endotelial), modulan los distintos componentes de la función del EAI. El péptido intestinal vasoactivo (VIP), un neurotransmisor inhibitorio, también juega un papel en el RRAI (23).

FISIOLOGÍA DE LA DEFECACIÓN Y EL MANTENIMIENTO DE LA CONTINENCIA

Actividad Motora del Colon: Varios factores neuromusculares se encuentran invo-

lucrados en el acto de la defecación y el mantenimiento de la continencia. La defecación comienza con el movimiento de las heces del colon hacia el recto. Una secuencia coordinada y compleja de movimientos se desarrolla en este proceso, lo que incluye ondas de presión segmentarias, propagadas y retrógradas y contracciones propagadas de gran amplitud (24). El siguiente paso consiste en diversos eventos estereotipados que se encuentran bajo el control de mecanismos reflejos.

Los mecanismos reguladores básicos se encuentran presentes desde el nacimiento pero el arte de la defecación controlada se desarrolla a través de un entrenamiento y es controlado por centros corticales altos.

El proceso de formación de materia fecal se lleva a cabo en el colon. En este sitio, se mezcla, se fermenta y se seca el material proveniente del intestino delgado. Estas funciones son el resultado de contracciones colónicas las cuales pueden ser de corta y larga duración, segmentarias, retrogradas, propagadas y de gran amplitud. (25) Estas contracciones se producen siguiendo al menos 2 patrones diferentes que condicionan la motilidad del colon. (26,27)

- El primero consiste en un patrón antiperistáltico único de contracción anular en el colon proximal. Se ha propuesto que este movimiento retrógrado sirve para retardar la progresión del contenido luminal, mezclar adecuadamente y promover el metabolismo microbiano y absorción de sustancias.(19)

- El segundo es un patrón de movimientos segmentarios en el colon proximal que consiste en ondas contráctiles intermitentes y el tercero condiciona los llamados “movimientos en masa”, y que son consecuencia de movimientos contráctiles, intensos y de propulsión a lo largo de una gran área. Estos movimientos ocurren al menos 3 veces al día y que son responsables de propulsar la materia fecal del colon proximal hacia la región del rectosigmoides.(19,28)

La mayor parte del conocimiento obtenido acerca de los patrones de contracción en colon ha sido mediante la realización de manometría colónica “convencional”. Las alteraciones en los patrones de contracción del colon se han considerado que pueden ser “biomarcadores” de dismotilidad en los pacientes con estreñimiento. Sin embargo estos patrones no se han podido definir bien en humanos por lo que con los métodos actuales es difícil saber si estos patrones representan alteraciones miogénicas, neurogénicas o de las células intersticiales de cajal (ICC). Chen y col (29) realizaron un estudio pionero en el área, en donde a 8 controles sanos y 22 pacientes con estreñimiento crónico les realizaron manometría colónica de alta resolución (MCAR) para poder caracterizar los patrones de la motilidad colónica. Para tal efecto, colocaron una sonda con 36 sensores radiales la cual se fijo al colon transverso mediante colonoscopia y la dejaron ahí durante 6 a 8 horas. Después de obtener un registro basal de una hora, a los sujetos se les administró alimento (yogurt 460g, 1400 kJ) para observar el reflejo gastrocólico durante 90 minutos y posteriormente se administró 2 gms de prucaloprida para inducir contracciones de alta amplitud (HAPC). Los resultados más relevantes fueron:

- 1) Se identificaron mediante la MCAR patrones únicos, distinguibles y claramente cuantificables de contracciones simultáneas, propulsivas y haustrales.

- 2) En los sujetos sanos los patrones comunes fueron la presencia de contracciones simultáneas [duración de 1 a 3 segundos, 40-100 mmHg, frecuencia de 0.5 a 1.7 contracciones por minuto (cpm)], contracciones propulsivas, incluyendo las de alta amplitud (HAPCs) y contracciones haustrales estacionarias (30-15 mmHg) que siguen el ritmo del marcapaso colónico inducido por las ICC a una frecuencia de 3 cpm.

- 3) La comida y la prucaloprida promovieron las contracciones propul-

sivas y disminuyeron las contracciones simultáneas de 7 a 2 en los 30 minutos posteriores.

4) En 3 sujetos sanos, se observaron al menos 8 HAPCs con las siguientes características: viajan entre 8 y 36 cm, su velocidad de propagación es de 53 mm/segundo, la amplitud varía entre 100 y 220 mmHg y aparecen en intervalos entre 60 y 150 segundos.

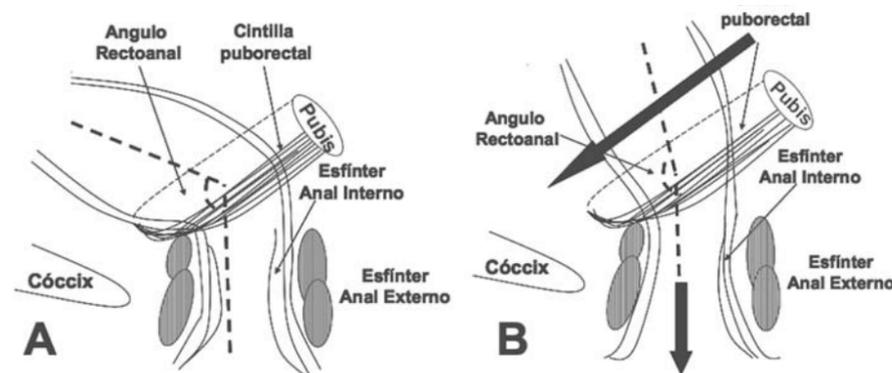
5) En los pacientes con EC, las ondas más comunes fueron las retrogradas, y simultáneas de baja amplitud y en ningún paciente se pudo demostrar HAPCs. En los pacientes la administración de comida indujo mayor aparición de contracciones simultáneas (de 5 hasta 16 por 30 minutos) y la prucaloprida de contracciones retrogradas.

6) En voluntarios y en pacientes, la presencia de flatulencias se asoció con la aparición de contracciones simultáneas.

en el tallo cerebral. (30) Los mecanismos regulatorios básicos se encuentran presentes desde el nacimiento pero el “arte” de controlar la defecación se desarrolla a través del entrenamiento y es controlado por centros corticales superiores. El estímulo para el comienzo de la defecación es la distensión del recto. Esto se puede relacionar a un umbral crítico de distensión del sigmoides y probablemente del colon descendente. Mientras la materia fecal se retenga en el colon sigmoides y descendente, el recto permanece vacío y el individuo no siente ganas de defecar. Una vez que la materia fecal produce distensión rectal y desencadena el deseo de defecar se inicia un reflejo que consiste en la contracción rectal y la relajación del esfínter anal interno al mismo tiempo. (31,32) Este evento empuja la materia fecal hacia el canal anal; cuando los receptores sensitivos que se encuentran localizados a nivel del anodermo perciben la materia fecal, se induce un deseo “urgente” de defecar que solo puede ser controlado por una contracción vigorosa del EAE. Si el ambiente y las condiciones sociales son favorables, el sujeto adopta la posición en cuclillas, contrae el diafragma y los músculos abdominales, y relaja simultáneamente el EAE. Esto causa que el piso pélvico descienda y el ángulo agudo entre el recto y el canal anal se rectifique, facilitando así la expulsión de materia fecal. (Figura 5)

Mecanismo defecatorio: El siguiente paso (la defecación) consiste en una secuencia de eventos estereotipados que son iniciados por varios reflejos y que posiblemente estén controlados por un centro localizado

Figura 5. Mecanismo de la defecación



Uno de los principales mecanismos que mantienen la continencia es la contracción tónica del esfínter anal interno y el músculo o cintilla puborectal, la cual rodea el anorecto manteniendo el ángulo anorectal entre 80 y 100° (A). Durante la defecación, los músculos del piso pélvico (incluyendo la cintilla puborectal) se relajan, permitiendo que el ángulo anorectal se corrija y sea de aproximadamente 15°, además de que el perineo desciende entre 1 y 3.5 cm (B)

Posturas y otros factores asociados a la evacuación

La posición y los hábitos para defecar que los sujetos asumen dependen de varios factores, incluyendo el tipo de inodoro disponible, la capacidad física, mental y factores socio-culturales. (33) La fuerza aplicada durante la defecación puede jugar un papel fundamental en la etiología de varias condiciones patológicas, como el estreñimiento, lo que lleva a adoptar diferentes posiciones para la evacuación. (32,34). Por ejemplo, la posición en cuclillas continúa siendo la principal posición adoptada en Asia y África, mientras que las poblaciones occidentales han sido entrenadas para sentarse en asientos de inodoro. Se sabe poco acerca de las diferencias entre la fuerza aplicada entre estas dos posiciones, por ejemplo, en un estudio realizado por Dov Sirikov (35) se investigó la relación entre la sensación de vaciamiento intestinal completa, así como la fuerza aplicada durante la defecación, en tres posiciones alternativas, sentados en un inodoro de tamaño estándar de 41-42cms de altura, sentados en un inodoro de 31-32 cm de altura y en cuclillas, en 28 sujetos aparentemente sanos, y se encontró que tanto el tiempo necesario para un vaciamiento intestinal completo como la percepción subjetiva del esfuerzo aplicado durante la defecación se redujo de forma importante en la posición en cuclillas comparado con las otras dos.

También existen factores dietéticos, psicológicos, culturales, conductuales (fumar, leer, etc.) y sociales que pueden afectar el acto de la defecación (32). Se ha demostrado que la incidencia del estreñimiento es más alta en pacientes con algún daño psicológico o en quienes tienen historia de algún evento traumático durante su vida, incluyendo algún abuso sexual o físico. (32,36) La supresión voluntaria de la defecación inicia una disminución en la frecuencia y volumen de las heces y un incremento en el tránsito recto-sigmoideo y colónico total, dichos factores sugieren que el estreñimiento puede ser aprendida.

Por otra parte, un estudio realizado en Israel en 509 adultos demostró que leer durante la defecación es un hábito muy frecuente (52%) e implica mayor tiempo del acto defecatorio condicionando trastornos anorectales. (37)

Recientemente, un estudio realizado por Galvéz-Martínez y col. (38) en 690 sujetos (438 mujeres (64%), edad de 40.15 ± 15 años) se demostró que en sujetos normales (sin estreñimiento) predomina el uso de una postura occidental durante la evacuación (83%) y el hábito de leer, uso de dispositivos móviles y hablar por teléfono es muy común sin tener efecto en la evacuación. Sin embargo, se demostró que los pacientes con disinergia con mayor frecuencia adoptan posturas anormales, utilizan más supositorios, laxantes y pasan más tiempo en el baño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cook TA, Mortensen NJ. Colon, rectum, anus, anal sphincters and the pelvic floor. In: Pemberton JH, Swash M, Henry MM, eds. *The Pelvic Floor: Its Function and Disorders*. London: Harcourt Publishers; 2002: 61–76.
2. Percy JP, Neill ME, Swash M, Parks AG. Electrophysiological study of motor nerve supply of pelvic floor. *Lancet* 1981; 1: 16–7.
3. Rao SSC. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology*, 2004; 126, S14-S22.
4. Horiguchi K, Keef KD, Ward SM. Distribution of interstitial cells of Cajal in tunica muscularis of the canine rectoanal region. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G756–67.
5. Bharucha AE. Pelvic floor: anatomy and function. *Neurogastroenterol Motil*, 2006; 18, 507-519.
6. Wankling WJ, Brown BH, Collins CD, Duthie HL. Basal electrical activity in the anal canal in man. *Gut*, 1968; 9, 457–460.
7. Williams PL, Warwick R (eds). *Splanchnology*. In: Gray's Anatomy, 36th edn. London: Churchill Livingstone, 1980: 1356–64.
8. Gowers WR. The automatic action of the sphincter ani. *Proc R Soc Lond*, 1877; 126, 77-84.
9. Sun WM, Read NW, Miner PB, Kerrigan DD, Donnelly TC. The role of transient internal sphincter relaxation in fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis*. 1990; 5, 31–36.
10. Sangwan YP, Solla JA. Internal anal sphincter. *Advances and insights*. *Dis. Colon Rectum*, 1998; 41, 1297-1311.
11. Cortesini C, Pucciani F, Carassale G et al, Anorectal physiology alter anterior resection and pull-through operation. *Eur. Surg Res*, 1983; 15, 176-183.
12. Lewis WG, Williamson ME, Kuzu A, et al Potential disadvantages of post-operative adjuvant radiotherapy after anterior resection for rectal cancer; a pilot study of sphincter function, rectal capacity and clinical outcome. *Int. J. Colorectal. Dis*, 1995; 10, 133-137.
13. Cheeney G, Attaluri A, Nguyen M, Valestin J, Rao SS. Topographic and Manometric Characterization of the Recto-Anal Inhibitory Reflex (RAIR). *Gastroenterology* 2010; 138: (Suppl 1): S-31.
14. Saigusa N, Belin BM, Choi HJ et al. Recovery of the rectoanal inhibitory reflex after restorative proctocolectomy; does it correlate with nocturnal continence? *Dis Colon Rectum*, 2003; 46, 168-172.
15. De Ocampo S, Remes-Troche JM, Miller M, Rao SSC. Rectoanal sensori-motor response in humans during rectal distension. *Dis. Colon Rectum*;2007.
16. Cheeny G, Remes-troche JM, Attaluri A. Rao SS. Investigation of Anal Motor Characteristics of the Sensori-Motor Response (SMR). *Gastroenterology* 2010; 138: (Suppl 1): S-544-545.
17. Read MG, Read NW. Role of anorectal sensation in preserving continence. *Gut*, 1982; 23, 345–347.
18. Rogers J. Anal and rectal sensation. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1992; 6, 179-191.
19. Zagorodnyuk VP, Lynn P, Costa M, and Brookes SJ. Mechanisms of mechanotransduction by specialized low-threshold mechanoreceptors in the guinea pig rectum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005; 289, G397-406.
20. Gladman MA, Lunniss PJ, Scott SM, Swash M. Rectal hyposensitivity. *Am. J. Gastroenterol*, 2006; 101(5), 1140-1151.
21. Penninckx F, Lestar B, and Kerremans R. The internal anal sphincter: mechanisms of control and its role in maintaining anal continence. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1992; 6, 193-213.
22. Parks AG, Fishlock DJ, Cameron JD, May H. Preliminary investigation of the pharmacology of the human internal anal sphincter. *Gut*, 1969; 10., 674–7.
23. Rattan S, Sarkar A, and Chakder S. Nitric oxide pathway in rectoanal inhibitory reflex of opossum internal anal sphincter. *Gastroenterology*, 1992; 103, 43-50.
24. Nurko S, Rattan S. Role of vasoactive intestinal peptide in the internal anal sphincter of the opossum. *J. Clin. Invest*, 1988; 81(4): 1146-1153.
25. Rao SSC, Leistikow J, Ackerson K, Hatfield R, Welcher K, Chamberlain M. Colonic motor patterns in healthy humans. A 24-hour ambulatory study. *Gastroenterology* 1998; 114.A829
26. Sarna SK. Physiology and pathophysiology of colonic motor activity (part one of two). *Dig Dis Sci* 1991; 36: 827-862.
27. Sarna SK. Physiology and pathophysiology of colonic motor activity (part two of two). *Dig Dis Sci* 1991; 36: 998-1018.
28. Rao SSC, Sadeghi P, Leistikow J. Colonic pressure activity during spontaneous defecation. *Dig Dis Sci* 1998; A-12:1594.
29. Chen JH, Yu Y, Yang Z, et al. Colonic motor patterns in patients with chronic constipation assessed by high resolution manometry. Sesión de cartels presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, ILL.Sa2007.
30. Rao SSC. Constipation. En: Rao SSC, editor. *Gastrointestinal motility. Tests and problem-oriented approach*. Kluwer Academia/Plenum Publishers,1999:197-211.
31. Rao SSC, Hatfield R, Leistikow J. Does the rectum generate a pushing force during defecation. *Gastroenterology* 1998; 114:A824-825.
32. Rao SSC. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126: S14-S22.
33. Palit S, Lunniss PJ, Scott SM. The physiology of human defecation. *Dig Dis Sci* 2012; 57:14145-64.
34. Gorski PA. Toilet training guidelines: parents—the role of the parents in toilet training. *Pediatrics*. 1999; 103:1362–1363.
35. Sikirov D. Comparison of straining during defecation in three positions: results and implications for human health. *Dig Dis Sci*. 2003; 48:1201–1205.
36. Fortunte Irene et al. Role of Body Position, Gender, and Age on Pelvic Floor Location and Mobility *Digestive Diseases and Sciences*. 1992; 37 (4). 500-505.
37. Goldstein O, Shaham, Naftali, Konikoff, Toilet reading habits in Israeli adults. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:291–95.
38. Galvez-Martinez M, Amieva-Balmori M, Aguilar Martínez M, et al .¿Cómo evacúa el mexicano? Posturas y hábitos asociados a la defecación. Un estudio en población abierta y sujetos con estreñimiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2014, 79 (Suppl 2):3

Incontinencia fecal ¿Cómo hacer un buen diagnóstico?

Dr. Enrique Coss Adame

Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Vasco de Quiroga No 15, Col Sección XVI, Tlalpan, Distrito Federal, CP 14000

INTRODUCCIÓN

La continencia fecal depende de múltiples factores, que incluyen una anatomía conservada y una innervación intacta, mecanismos que favorecen la percepción del contenido rectal, que a su vez indica la necesidad de vaciar el ámpula rectal mediante el acto de la defecación.

Este acto de la defecación es una conducta aprendida, que se integra en centros corticales superiores a través de la repetición tras el estímulo de defecar.

El fallo del aparato esfinteriano bien sea mediante pérdida del volumen muscular o bien resultado de la pérdida de la innervación dan como consecuencia la incontinencia fecal.

La incontinencia fecal (IF) es una condición que altera la calidad de vida de quien la padece, ocasionando aislamiento, incapacidad laboral y afectación de la esfera psicológica del paciente. Esta condición es más frecuente en mujeres y más prevalente en edades avanzadas. Se estima que afecta a un 2-5% de sujetos menores de 65 años, 10-18% en mayores de esa edad y hasta un 50% en pacientes ancianos que viven en asilos.

Su etiología es compleja y generalmente se debe a la sumatoria de múltiples factores. Se acepta que existen: 1) alteraciones orgánicas (lesión esfinteriana, nerviosa), 2) Alteraciones funcionales (sensibilidad rectal), 3) Tránsito intestinal (Diarrea) y 4) Misceláneas (tabla 1).

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la incontinencia fecal

Estructura	Mecanismo
Debilidad de musculatura	Esfínter anal interno, presión en reposo baja y externo, incapacidad de mantener contracción voluntaria.
Debilidad del músculo pubo-rectal	Ángulo ano-rectal alterado
Sensibilidad alterada anal o rectal	Alteración de la percepción de contenido rectal
Diarrea	Incapacidad de contención (urgencia)
Disminución de la capacitancia rectal	Fallo de la acomodación

Se puede clasificar en 3 tipos: 1) Pasiva (incapacidad de retener materia fecal sólida), 2) de urgencia (incapacidad de contener la evacuación) y 3) Escape o fuga fecal (caracterizado por manchado debido a escape de pequeñas cantidades de heces).

EVALUACIÓN CLÍNICA

En la evaluación de los pacientes con IF, es indispensable considerar factores como edad, género, historial quirúrgico sobre todo del piso pélvico además de la historia obstétrica y tratamientos realizados para problemas inflamatorios o tumorales de la región del ano-recto.

La IF se presenta con mayor frecuencia en personas de mayor edad, situación que es favorecida por la presencia de una pérdida de la masa muscular favorecida por procesos degenerativos. Hay adelgazamiento de las estructuras musculares, fenómeno reconocido como sarcopenia, que sucede en otros grupos musculares.

Es importante enfatizar que muchos pacientes no reportan episodios de incontinencia por la pena que genera exponer este caso al médico. De manera inversa, en el interrogatorio, el médico en pocas ocasiones pregunta a los pacientes acerca de la existencia de este problema.

Se debe establecer el inicio del síntoma, duración, frecuencia y características de los episodios de incontinencia así como la coexistencia con incontinencia urinaria. El trauma obstétrico es un factor frecuente de lesión de la musculatura anal presente en 35% de primigestas y 44% de multiparas, sin embargo no presentan episodios de IF sino hasta etapas posteriores, después de la 5ta década de la vida. La radiculopatía ocasionada por el trauma a nivel lumbosacro o enfermedades que predisponen a neuropatía se encuentran frecuentemente en estos pacientes.

La historia clínica es fundamental para un buen diagnóstico. En la exploración física se pueden apreciar cambios de la anatomía del ano, se observa la presencia de apertura (ano patuloso), cicatrices de cirugías

previas, presencia de lesiones exofíticas que alteren la anatomía y protrusiones de tejido a través del ano. Se realiza una inspección dinámica, que incluya una contracción con la que se evalúa la capacidad contráctil aparente. Además se pide realizar una maniobra defecatoria para observar si existen prolapsos (hemorroidales, rectal), descenso excesivo del piso pélvico. La búsqueda de reflejos anocutáneo tiene como objetivo evaluar si existe lesión nerviosa, comúnmente a nivel de la cauda equina en caso de estar alterado o ausente.

El tacto rectal es fundamental pues es una exploración que ayuda a evaluar si existen masas o alteraciones anatómicas, presencia de heces y sus características y además de establecer si el tono del esfínter anal en estado de reposo es bueno o disminuido. Un estudio de correlación de tacto rectal y manometría anorectal, estableció que el tacto rectal tiene una sensibilidad de 98% con especificidad de 11% para determinar si existe hipotonía del esfínter anal. Se deben realizar maniobras dinámicas durante el tacto rectal, solicitando que el paciente realice una maniobra de contracción de manera prolongada, para establecer el grado de incremento del tono del esfínter anal además de su duración. Finalmente se solicita al paciente que efectúe una maniobra defecatoria, para evaluar si es capaz de relajar el esfínter anal y músculo puborectal. Pacientes con disinergia de piso pélvico presentan evacuación incompleta y retención de heces que posteriormente predispongan a fuga o escape fecal en condiciones propicias (hipotonía de esfínter anal y/o lesión estructural).

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO EN IF

Manometría ano-rectal

Este método cuantifica en términos de presión la función ano-rectal además de evaluar reflejos (Recto-anal inhibitorio, recto-anal contráctil) y por último la sensibilidad rectal y la capacitancia rectal.

Es posible encontrar alteraciones mixtas en los pacientes, por ejemplo los problemas de la coordinación y sensoriales rectales u otras combinaciones.

La manometría ano-rectal tiene diferentes tecnologías, desde aquellas con catéteres de perfusión y estado sólido los cuales contienen 3-6 sensores unidireccionales y requieren de una técnica de pull-through lo cual consume tiempo y altera la fisiología del esfínter cada que se realiza movimiento de la sonda (evocar reflejo recto-anal inhibitorio).

Recientemente se ha incorporado una tecnología que incluye más sensores en la sonda de manometría para evaluar trazos de alta resolución. Mediante un software especializado, se lleva a cabo transpolación de los sensores de presión para la construcción de un mapa de la topografía ano-rectal.

La información derivada de la manometría, ayuda a confirmar debilidad del esfínter anal (presión disminuida) y además durante la maniobra de Valsalva (tos) se puede evaluar si no hay incremento de la presión en el esfínter anal indicando un problema a nivel de plexo sacro y/o cauda equina.

Sensibilidad Rectal

Mediante insuflar un balón introducido a nivel rectal en forma fásica y separando cada insuflación por espacio de 1 minuto es posible evocar sensaciones que incluyen primera sensación, que es transitoria, sensación constante, que es percepción de un gas, constante; deseo de defecar y urgencia por defecar. Los diferentes umbrales y valores normales dependerá del tipo de balón que se utilice por lo que es de remarcar que es necesario tener valores de referencia para cada tipo de sonda.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Ultrasonido endo-anal

Se considera el estudio de elección para la evaluación estructural del ano-recto. Hay diferentes tipos de sondas con rangos de penetración (Hz) diferentes y algunas tiene la capacidad de realizar barrido de 360 grados lo que ayuda a la construcción de imágenes en 3D.

Son capaces de discriminar entre el esfínter anal interno y el externo además del músculo pubo-rectal.

Se ha determinado que hasta un 35% de mujeres con un solo parto vaginal presentan lesión de uno o ambos esfínteres.

Resonancia magnética nuclear

La ventaja de este método es la capacidad de definición espacial además de la relación de otros órganos de la anatomía pélvica que pueden estar implicados en la disfunción del piso pélvico.

El protocolo se establece en reposo pero a su vez puede realizarse dinámicamente, pidiendo al paciente realizar maniobras como contracción, pujo y Valsalva con lo que se puede realizar mejor diagnóstico y establecer los cambios de los órganos vecinos durante las maniobras estudiadas (rectocele, cistocele, etc).

Se puede realizar una resonancia de manera convencional, contrastando la región rectal con gel con gadolinio que a su vez puede ser relevante para la realización de defecografía por resonancia magnética.

Para mayor precisión es posible utilizar un endo-coil ano-rectal con lo que se puede realizar mejor calidad de imagen de la región anal.

Por último, es importante mencionar que existen diferentes tipos de resonadores, el más frecuente, el convencional en el que el paciente se encuentra en posición de decúbito dorsal, sistemas que están disponibles en forma generalizada. El problema es que la realización de la defecografía y estudios dinámicos pueden no ser óptimos debido a la posición del paciente. Existen resonadores que permiten tener al paciente en posición sentada, lo que hace más reproducible las maniobras realizadas, sin embargo dichos sistemas no se encuentran disponibles en la mayoría de los centros.

Estudios de Neurofisiología

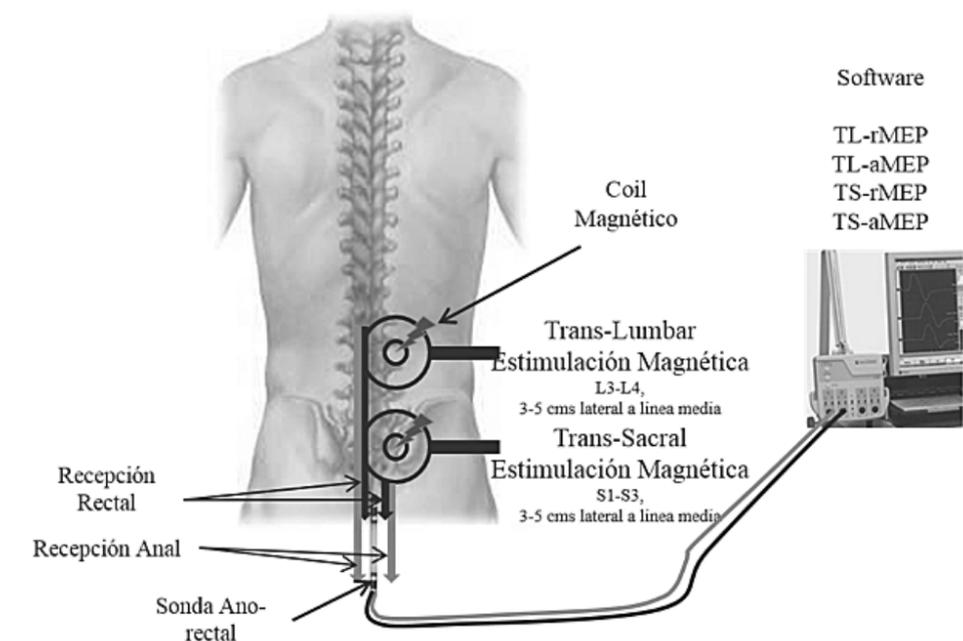
Su utilidad es la evaluación de la innervación del aparato esfinteriano. Los pacientes con IF presentan en proporciones variables neuropatía o bien condiciones proclives para su desarrollo (diabetes mellitus, trauma espinal, radioterapia, etc.).

Son de amplia difusión el medir la latencia de la terminal motora de los nervios pudendos. Sin embargo, estudios que han evaluado este método para evaluación preoperatoria de pacientes con IF, han mostrado resultados contradictorios, no mostrando predicción de respuesta en la gran mayoría mientras que otros han demostrado que latencias normales fomentan un buen factor para respuesta aunque los estudios que reportan estas asociaciones son de baja calidad metodológica. La American Gastroenterological Association NO recomienda la realización de este estudio para toma de decisiones de tratamiento en pacientes con IF.

Recientemente, se ha utilizado la evaluación de la integridad de la innervación en pacientes con IF utilizando potenciales motores evocados.

Mediante la estimulación eléctrica o magnética de las raíces nerviosas lumbosacras y la captación de la actividad muscular con electrodos colocados en una sonda ano-rectal. La estimulación se realiza bilateralmente, lumbar y sacra y los potenciales evocados se observan a nivel rectal y anal. En total es posible medir 8 sitios (ej. Lumbar, rectal, derecho; sacro, anal, izquierdo, etc.) de estimulación (Figura 1). En un estudio que comparó la capacidad para detectar neuropatía utilizando latencia de nervios pudendos en comparación de potenciales motores evocados. Se observó que en general la latencia de nervios pudendos detectó 63% de neuropatía vs 87% con potenciales evocados. Por otra parte, los potenciales evocados solo identificaron neuropatía en 11% mientras que la latencia de pudendos en 37% (falsos positivos).

Figura 1. Potenciales motores evocados



La evaluación neurológica esta en evolución y se requieren nuevos estudios para categorizar adecuadamente a los pacientes con neuropatía.

CONCLUSIÓN

La evaluación del paciente con IF es compleja y requiere de partir con una adecuada evaluación clínica que comprenda la identificación de factores de riesgo, factores precipitantes y clasificación de la IF (Urgencia, escape o pasiva). Se deben de complementar con estudios paraclínicos la sospecha clínica y se recomienda la evaluación morfológica (US y RMN) y funcional (manometría ano-rectal) para establecer un adecuado plan de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johanson JF, Lafferty J. Epidemiology of fecal incontinence: the silent affliction. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 33-6.
2. Rao SSC. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126: S14-S22.
3. Remes-Troche JM, Rao SC. Novedades en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la incontinencia fecal. *Rev Mex Gastroenterol* 2006; 71(4): 496-507
4. El-Tawil AM. Current management of fecal incontinence: Choosing amongst treatment options to optimize outcomes. *World J Gastroenterol* 2013; 19(48): 9216-9230
5. Rao SC. Advances in Diagnostic Assessment of Fecal Incontinence and Dyssynergic Defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:910-919
6. Mellgren A. Fecal Incontinence. *Surgical Clin North Am* 2010; 90(1): 185-194

Proctalgia y otros trastornos anorectales

Dr. José M. Remes Troche, Dra. Mercedes Amieva-Balmori y Dra. Olivia Ráscon Sosa

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz

Teléfono (229) 922 32 92 | Fax: (229) 202 12 31

E-mail: joremes@uv.mx, jose.remes.troche@hotmail.com

Los trastornos anorectales afectan entre 15-20% de la población, y la mayoría de estos son consecuencia de alteraciones neuromusculares del piso pélvico y sus estructuras adyacentes. La complejidad de los síntomas, su fisiopatología compleja y su afección en la calidad de vida hacen que el diagnóstico y tratamiento de los trastornos anorectales, siga siendo un reto para el clínico. En el presente documento, se hace un análisis de los principales trastornos anorectales, sin incluir al estreñimiento y la incontinencia fecal, temas que se tratan por separado en este libro.

PROCTALGIA

La presencia de dolor crónico o recurrente en el canal anal, recto o pelvis, es un síntoma que afecta aproximadamente a un 6.6% de la población, según estadísticas norteamericanas, sin embargo sólo una tercera parte de estos pacientes solicita atención médica. Este padecimiento decreta la calidad de vida, genera un incremento del ausentismo laboral y del estrés físico¹. Múltiples factores psicológicos se han asociado a los síndromes dolorosos anales, de los cuales el abuso es un factor que se ha asociado en general a todos los trastornos anorectales. Por ejemplo, se sabe que el abuso (físico, psicológico y/o sexual) tiene fuertes implicaciones negativas tanto en la salud mental como física.² En un estudio realizado en Veracruz, México (96 mujeres con historia de abuso y 96 controles) demostramos que en el grupo de mujeres con antecedentes de abuso, ya sea físico, psicológico y/o sexual, la prevalencia de los trastornos funcionales digestivos fue mayor que

en los sujetos control.³ Cabe destacar la mayor frecuencia de trastornos anorectales, como incontinencia fecal (16% vs. 4%, $p=0.01$), síndrome del elevador del ano (5% vs 0%, $p=0.05$), y proctalgia fugaz (29% vs 15%, $p=0.02$) en comparación con los controles.

Al estudiar a pacientes con proctalgia crónica se debe tener en cuenta la presencia de patologías estructurales, enfermedades inflamatorias como etiología de la misma. Las patologías orgánicas que más se relacionan con dolor ano rectal son criptitis, fisuras, abscesos, hemorroides, úlcera rectal solitaria, enfermedades inflamatorias del colon, e isquemia rectal, sin embargo aunque existen muchas etiologías, en el 85% de los casos no se encuentra patologías orgánicas que puedan explicar la presencia del dolor. En caso de no encontrarse una patología estructural como causa de los síntomas el dolor es clasificado como funcional.⁴

La proctalgia se puede dividir en **proctalgia crónica** y **proctalgia fugax**.

Proctalgia crónica: Es un término general para dolor crónico o recurrente en el canal anal o recto, se consideran otros nombres como sinónimo, tales como: síndrome elevador del ano, síndrome puborectal, dolor perineal crónico idiopático, síndrome piri-forme y mialgia tensional pélvica. Roma III la define como dolor crónico o recurrente del recto que dura al menos 20 minutos, que esté presente durante los últimos tres meses y al menos 6 meses antes del diagnóstico en ausencia de una enfermedad estructural o sistémica que la explique.⁵

La duración del dolor debe ser como mínimo 20 minutos, esto representa un dato clave en el diagnóstico debido a que episodios más cortos son sugestivos de proctalgia fugax. La proctalgia crónica se divide en dos subtipos según la clasificación Roma III a) síndrome elevador del ano y b) dolor ano rectal funcional inespecífico, basado en la presencia o ausencia de dolor cuando el elevador del ano es palpado durante la exploración digital.⁶

El reto al enfrentar estas patologías es la dificultad en el diagnóstico, debido a la similitud entre los síntomas, la coexistencia de otras patologías, diferentes etiologías y patogénesis desconocida en la mayoría de los casos, lo que lleva a un difícil control de la patología.

Fisiopatología: Se considera que los espasmos crónicos del músculo estriado del piso pélvico son la etiología de la proctalgia crónica, sin embargo no hay evidencia definitiva para esta hipótesis. Se ha documentado la presencia de un patrón de evacuación disinérgico lo que podría explicar la causa de los síntomas. Se ha sugerido también la inflamación del músculo elevador del ano o del tendón arqueado como causantes del dolor. Sin embargo el hecho de que la inyección local de esteroides no disminuye ni mejora los síntomas ha contrariado la hipótesis de la tendinitis.

La presencia de hipertrofia del esfínter anal interno aislada, es el hallazgo ecográfico más asociado al dolor anal crónico idiopático. En la manometría anorectal se ha encontrado aumento en la presión anal, lo cual se refleja en un incremento en el tono del esfínter que podría estar relacionado con la hiperalgesia como con la disfunción del suelo pélvico. La asociación de proctalgia crónica con trastornos de ansiedad, depresión, psicosis y neurosis exacerbó su curso, por lo que se sugiere la valoración psicológica como parte del protocolo de estudio y diagnóstico.⁷

Manifestaciones clínicas: Se describe como un dolor sordo, intenso o sensación de presión en el recto por periodos prolongados, que pueden ser desencadenados por man-

tenerse sentado durante largos periodos de tiempo, la presencia de estrés, la actividad sexual y la defecación, y que mejoran con la posición de pie o decúbito dorsal, raramente ocurre en la noche, de hecho frecuentemente inicia en las mañanas e incrementa en intensidad al paso del día.⁸

Diagnóstico: Dentro de la evaluación se debe tener en cuenta el antecedente de cirugías pélvicas previas, cirugías anales, procedimientos espinales y partos previos, por lo que estos pueden ser factores precipitantes de la patología. Para realizar el diagnóstico de proctalgia nos debemos basar en los síntomas típicos, la recurrencia del dolor, con episodios que duren 20 minutos o más y excluir etiologías orgánicas, con apoyo de otros especialistas, que pudieran estar condicionando los síntomas y un adecuado examen digital.

A la exploración digital se debe palpar desde el coxis hasta la sínfisis del pubis, se debe traccionar los músculos elevadores para evaluar si esto genera molestia o dolor. El ultrasonido y la manometría anorectal reportaron ser los auxiliares diagnósticos más confiables para llegar al diagnóstico de proctalgia crónica.⁹

Tratamiento: No existe un solo tratamiento que sea efectivo en todos los casos de proctalgia y el manejo llega a ser frustrante tanto para el médico como para el paciente.

La primera línea de manejo es brindar una adecuada información acerca del dolor y explicar que este dolor no es sugestivo de malignidad. Dentro de las medidas conservadoras, existe el masaje digital, la estimulación electrogalvánica, la terapia de biofeedback y la aplicación de toxina botulínica.

El *masaje digital del puborectal* fue una de las primeras terapias, se realiza un masaje del músculo puborectal en el haz afectado, de manera firme hasta unas 50 veces dependiendo de la tolerancia del paciente. También se recomienda la terapia con baños de asiento con agua caliente y la ingesta oral de dosis bajas de diazepam para lograr un efecto relajante, que combi-

nado con el masaje digito rectal mejora los síntomas en un 68% de los pacientes. Sin embargo esta efectividad se ve disminuida en terapias a largo plazo.

La *estimulación electrogalvánica* es una terapia utilizada por fisioterapeutas para tratar la espasticidad muscular, se aplican frecuencias bajas a los músculos del piso pélvico generando fasciculaciones y fatiga muscular prolongada que rompe el ciclo espástico y puede conducir al alivio de los síntomas. Estas bajas frecuencias no generan efectos o cambios térmicos; se recomiendan terapias de una hora al día, con mínimo tres sesiones durante un periodo de 10 días utilizando 250 a 300 voltios dependiendo de la tolerancia del paciente.¹⁰

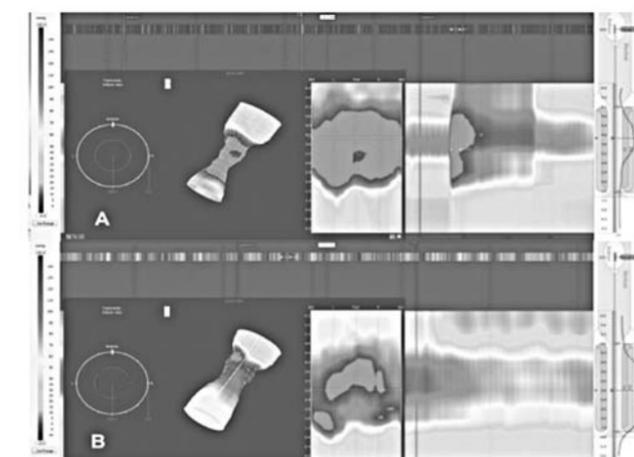
El uso de *toxina Botulínica A* (Bo Tox A), no mostró diferencia al compararla con solución salina, de hecho se observó que el uso de la toxina incrementa el tiempo requerido para la expulsión del balón rectal.¹¹

La terapia de *biofeedback* o *bio-retroalimentación*, ha sido la más exitosa, ya que ha mostrado una mejoría del 35% al 87% en cuanto al alivio del dolor, posterior a 8 sesiones de ejercicios de relajación del esfínter anal, sin embargo los estudios son muy heterogéneos, sin embargo esta terapia ha demostrado ser la más efectiva de todas las terapias mencionadas previamente.¹²

El tratamiento *quirúrgico*, no resulta favorable para los pacientes, al contrario se suman mayores complicaciones e incluso periodos de dolor posterior, el empleo de estas técnicas debe ser evitado.

Nuevos tratamientos: Aunque se sabe que el tono basal del esfínter anal interno (EAI) es principalmente miogénico, estudios en ratas han demostrado que la angiotensina II puede ser un importante regulador neurohormonal del tono basal EAI y el uso de antagonistas específicos de angiotensina II (tipo AT1) disminuye la presión del EAI. Recientemente nuestro grupo evaluó los efectos de un antagonista específico de angiotensina II tipo AT1 con vida media de 24 horas (telmisartán), en la fisiología anorectal de pacientes con proctalgia crónica e hipertensión del esfínter anal, y voluntarios asintomáticos. En este estudio piloto [12 pacientes (9 mujeres, edad 48.5±15.2 años) con hipertensión del esfínter anal y proctalgia crónica según los criterios de Roma III y excluyendo la fisura anal, hemorroides, etc y 12 sujetos sanos (7 mujeres, con una media de 28.2±8.7 años)] demostramos que la administración de telmisartán (80mg/día vía oral) vía oral durante 3 días disminuyó la presión de reposo del EAI (p=0.001) y 7 pacientes (58%) reportaron disminución del dolor anal. Así pues, los antagonistas específicos de angiotensina II tipo AT1 pueden ser una opción terapéutica en pacientes con trastornos espásticos en el ano-recto, pero se necesitan más estudios (Figura 1).

Figura 1. Manometría Anorectal de Alta Definición de Paciente con Proctalgia e Hipertensión del Esfínter Anal (Pre y Post tratamiento con Telmisartan)



(A) Manometría de alta definición Basal de un paciente con proctalgia e hipertensión del esfínter anal. La reconstrucción en 3 D y el análisis topográfico demuestran hipertensión (colores más intensos como el rojo o el violeta) del esfínter anal. (B). Manometría de alta definición posterior a la administración de 80 mgs de telmisartán demostrando disminución de la presión del esfínter anal (colores menos intensos). (Imagen original Dr Remes-Troche).

Proctalga fugax: También conocida como dolor ano rectal funcional recurrente se define según los criterios de Roma III como episodios de dolor agudo y pasajero que se localiza en el ano o el recto y dura desde segundos hasta varios minutos (menos de 20 minutos) sin presentar dolor entre cada episodio, característicamente el dolor debe desaparecer completamente entre cada episodio. Este dolor se presenta en cualquier momento del día, y menos de la mitad de los pacientes el dolor se presenta más de 5 veces al año. Los estudios epidemiológicos en Estados Unidos de América reportan una prevalencia en la población general que varía entre el 8 y el 18% siendo más común en mujeres, sobre todo entre los 30 y 60 años, rara vez se presenta antes de la pubertad.¹⁵

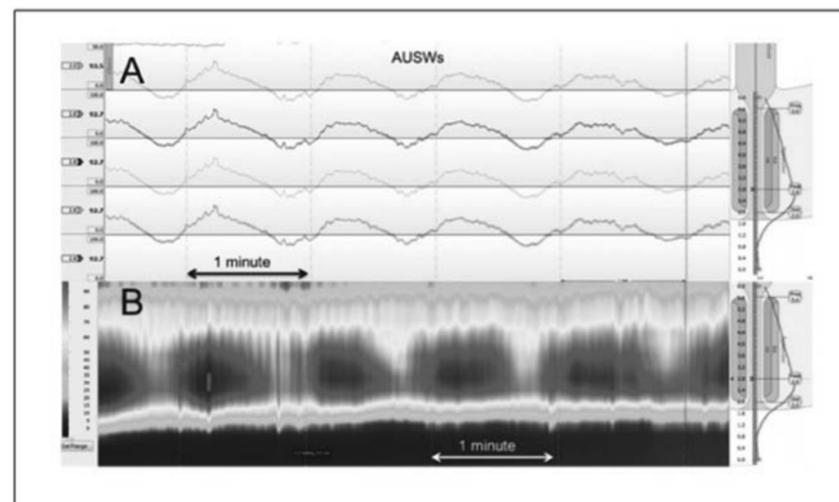
Distintas actividades actúan como detonantes para los eventos dolorosos, como la actividad sexual, el estrés, estreñimiento, la defecación y la menstruación, sin embargo la proctalga se puede presentar sin factores que la desencadenen.

Se desconoce la etiología de esta patología, sin embargo se considera al espasmo del esfínter anal como causante; los antecedentes de terapias esclerosantes como para enfermedad hemorroidal, histerec-

tomías vaginales, síndrome de intestino irritable y trastornos de ansiedad son frecuentemente referidos por pacientes con proctalga fugax, este síndrome proctálgico también se ha asociado con pacientes de carácter perfeccionistas, ansiosos o hipocondriacos.

Las ondas anales ultralentas (anal ultraslow waves, AUSWs) representan fluctuaciones regulares en la amplitud de la presión del canal anal que ocurren con una frecuencia menor de 2 segundos (Figura 2). Estas ondas rara vez son observadas en voluntarios sanos y se han asociado a diversos trastornos anorectales como fisura anal, hemorroides y proctalga fugax. Hasta el momento la caracterización de estas ondas se había realizado utilizando equipos de manometría convencional. Nuestro grupo,¹⁶ utilizando el sistema de manometría anorectal de alta definición (MAAD) con una sonda de 256 sensores evaluamos la presencia de AUSWs en 12 pacientes (8 mujeres, edad promedio 48 años) con proctalga fugax de acuerdo a los criterios de Roma III y 12 controles sanos (8 mujeres, 45.6 años). Gracias a la MAAR en 9/12 pacientes (75%) se detectaron AUSWs comparado con 3/12 controles sanos (25%) (Figura 2). Los pacientes con proctalga tuvieron presión basal en

Figura 2. Ondas ultra anales lentas en paciente con proctalga fugax



(A) Análisis convencional demostrando la frecuencia, amplitud y periodicidad de ondas ultra anales lentas. (B) Análisis de alta definición que demuestra el origen de estas ondas a partir del esfínter anal interno (Imagen original Dr Remes-Troche).

reposo mayor (112 mmHg vs 86 mmHg, $p=0.001$), mayor de AUSWs en 5 minutos (5.5 vs 3.5 $p=0.03$), y mayor contracción de estas ondas (1117 vs 814, $p=0.01$) comparado con los controles. En este estudio concluimos que los sujetos con proctalga fugax tienen un estado de hipercontractilidad asociado a las AUSWs y que se necesitan más estudios para determinar si esto tiene un papel fisiopatológico o representa un epifenómeno.

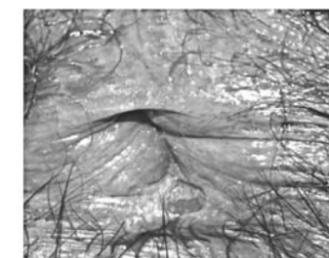
El diagnóstico es realizado mediante exclusión de otras patologías orgánicas, tales como hemorroides, criptitis, isquemia, abscesos, rectocele y lesiones malignas.¹⁷

El tratamiento va dirigido a relajar y disminuir los espasmos del esfínter anal externo e incluyen la ingesta oral de diltiazem, nitrato de glicerina tópica y bloqueo nervioso. También se ha usado salbutamol inhalado el cual muestra mejoría al compararse con el placebo. Sin embargo existe muy poca evidencia que demuestre su eficacia, además como los episodios aparecen de manera inesperada es difícil llevar un tratamiento continuo.¹⁸

FISURA ANAL

La fisura anal es un desgarro longitudinal en la línea media del canal anal (Figura 3), distal a la línea dentada, que genera dolor, sangrado y prurito.¹⁹ En 90% de los casos las fisuras idiopáticas, se encuentran en la línea media posterior, pero ocasionalmente se encuentran en la línea media anterior. La presencia de fisuras laterales hace sospechar en otras enfermedades como tuberculosis, sífilis, VIH, enfermedad de Crohn y carcinoma anal.²⁰

Figura 3. Fisura aguda demostrando el desgarro lineal de la piel y tejido superficial. (Imagen original Dr Remes-Troche).



En Estados Unidos de Norteamérica se estima una incidencia de 1.1 por 1,000 habitantes, con una prevalencia similar en ambos géneros.²¹ La etiología más común es el estreñimiento, sin embargo un episodio de diarrea también puede ocasionarla. Las fisuras suelen ser consecuencia de un ciclo en el cual el dolor es generado por evacuaciones duras, lo que condiciona que el paciente evite tener una evacuación, lo que lleva a la formación de heces más duras, generando dolor y malestar durante la evacuación de las mismas.

Existen dos variedades de presentación las fisuras agudas y las crónicas.

Fisuras agudas: Las fisuras agudas son un desgarro reciente en el anodermo. La característica clínica es dolor durante la evacuación y que persiste posterior a esta, este dolor es generado por el desgarro del anodermo y por el espasmo del esfínter anal interno. En ocasiones se percibe una sensación de desgarro durante el paso de las heces. Cuando existe sangrado, se caracteriza por ser rectorragia escasa, que se observa en el papel higiénico.

El tratamiento inicial es a base de baños de asiento, fibra y agentes formadores de bolo, cerca del 50% de los pacientes tienen mejoría con este tipo de medidas, sin embargo se pueden añadir anestésicos tópicos y/o antiinflamatorios tópicos.²²

Fisuras crónicas: La fisura crónica se define como aquel desgarro que dura más de 6 a 8 semanas, acompañado de edema y fibrosis. En general se acompañan de una papila centinela en el margen de la fisura y de una papila anal hipertrófica. La fisura anal crónica, se caracteriza por ser una lesión que no cicatriza, se considera que esto es secundario al espasmo esfinteriano que conduce a isquemia de la región, lo que evita una adecuada curación de la herida.²³ El tratamiento va encaminado a eliminar el dolor, el espasmo y disminuir la isquemia. Se utilizan las medidas previamente descritas para la fisura aguda y se recomienda el uso de medicamentos tópicos como bloqueadores de los canales de calcio o nitratos,²⁴ aunque las tasas

de recurrencia son altas con estos fármacos, la morbilidad es baja. Los efectos adversos se observan hasta en el 30% de los consumidores de nitratos. Los pacientes con bloqueadores de los canales de calcio tienen tasas menores de efectos adversos, el uso de diltiazem al 2% cada 12 horas durante 8 semanas, ha reportado tasas de curación del 65 al 95%.²⁵

En los pacientes que no responden al tratamiento conservador se recomienda la aplicación de toxina botulínica, la desventaja de esta terapia es la inyección en un área muy sensible, no existe consenso en la dosis y sitio de aplicación. La inyección en el esfínter anal interno tiene tasas de curación del 60 al 80% de las fisuras crónicas, el evento adverso más común es la incontinencia pasiva en el 18% y la incontinencia fecal en el 5% de los casos.²⁶ La recurrencia puede ser hasta del 42%, pero se pueden obtener los mismos resultados cuando se reaplica la toxina. Cabe mencionar que los nitratos tópicos pueden potencializar el efecto de la toxina.

Cuando no existe una adecuada respuesta a la terapia conservadora, se debe realizar una esfinterotomía lateral interna, este es el procedimiento quirúrgico de elección en fisuras anales crónicas, con adecuada tasa de seguridad y efectividad, sin embargo existe el

riesgo de incontinencia derivado de éste procedimiento. Existen nuevas terapias en desarrollo como la dilatación con balón y técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas.²⁷

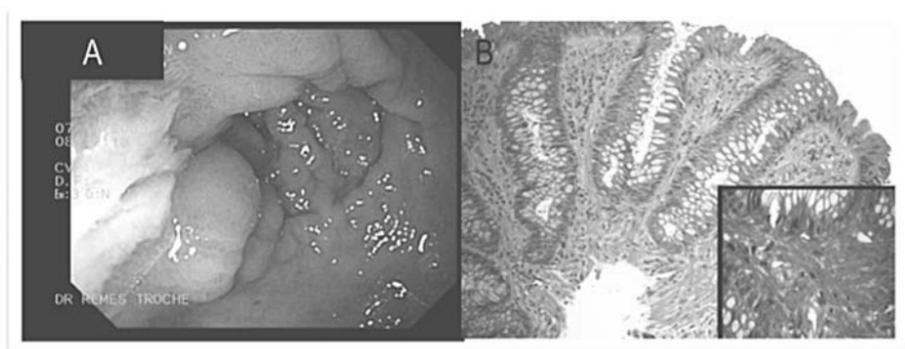
SÍNDROME DE ÚLCERA RECTAL SOLITARIA

Éste síndrome es una patología benigna, crónica, poco frecuente, caracterizada por una variedad de síntomas, hallazgos endoscópicos y anormalidades histológicas.²⁸ Fue descrita por primera vez en 1829 por Cruveihier, cuando reportó casos inusuales de úlceras rectales.²⁹

Es un trastorno de difícil diagnóstico, se estima que desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico pueden pasar desde 3 meses hasta 30 años, por lo cual su prevalencia estimada es de un caso por 100,000 personas, afecta principalmente a adultos jóvenes pero se ha visto en todos los grupos de edad, con ligera predominancia en el género femenino.

La denominación de úlcera solitaria, es una denominación errónea, ya que solamente en el 20% de los casos se encontrará una sola úlcera, en más del 40% múltiples úlceras y en el resto podemos encontrar desde mucosa hiperémica hasta lesiones polipoideas (Figura 4).³⁰

Figura 4. Imagen endoscópica e histológica de úlcera rectal solitaria



(A) Imagen endoscópica demostrando una úlcera de 3-4 cm con base cubierta de fibrina y reborde histología en paciente con historia de evacuaciones disinérgicas.
(B) La histología demuestra la presencia de proceso inflamatorio crónico con abundante matriz fibrosa y de colágena (Tinción tricrómica de Masson) (Imagen original Dr Remes-Troche y Dr. Peter Grube-Pagola).

Fisiopatología: La *etiología* y la *patogénesis* nos son completamente entendidas, pero se considera que son múltiples los factores involucrados. Las teorías más aceptadas son las relacionadas con un traumatismo directo y la presencia de isquemia local. El descenso del perineo y una contracción anormal del puborectal durante la defecación, genera trauma y compresión de la pared rectal anterior, lo que lleva a prolapso o intosucciones. El prolapso de la mucosa es el mecanismo subyacente más común y puede llevar a la congestión venosa, disminución del flujo y edema, condicionando cambios isquémicos, con la subsecuente formación de la úlcera. Las úlceras ocurren en la zona medial del recto, por lo que no se pueden valorar en las exploraciones digitales. Del 25 hasta el 82% de los pacientes tienen patrones disinérgicos en la evacuación, así como hipersensibilidad lo que puede llevar a la sensación persistente del deseo de defecar o la sensación de evacuación incompleta.³¹

Manifestaciones clínicas: Este síndrome se *caracteriza* por la presencia de una o múltiples ulceraciones en la mucosa rectal, acompañado de rectorragia y moco, asociado al hacer fuerza durante la defecación o patrones defecatorios anormales, dolor perineal y abdominal, sensación de evacuación incompleta, estreñimiento y ocasionalmente prolapso rectal.³² El patrón más característico es la presencia de sangrado durante la evacuación. 26% de los pacientes cursan asintomáticos y las úlceras son un hallazgo incidental.

Diagnóstico: La presentación clínica varía, por lo que, para un diagnóstico temprano se debe tener una alta sospecha diagnóstica, sobre todo ya que la presentación de úlcera rectal solitaria es la presentación menos frecuente. Se deben tener además en cuenta los diagnósticos diferenciales como CUCI, Crohn, colitis isquémica y malignidad. A nivel endoscópico las úlceras se localizan de 3 a 10 cm del canal anal y se localizan en la pared anterior del recto, el tamaño de las úlceras varía de 1 a 1.5cm, la apariencia endoscópica varía desde cambios hiperémicos en la mucosa a úlceras

cubiertas de fibrina blanca, amarilla o grisácea. La mucosa adyacente puede tener una apariencia granular. Además de la presentación en forma de úlcera, en el 25% de los casos se manifiesta como una lesión polipoide, en el 18% con un parche de mucosa eritematosa y en el 30% como lesiones múltiples, siempre se deben biopsiar las lesiones (Figura 4).

Dentro de los estudios complementarios se recomienda realizar la manometría anorectal, para evaluar reflejos, presión, dinámica defecatoria y sensibilidad, ya que esta patología se ha asociado a anormalidades en el patrón defecatorio. También se recomienda realizar ultrasonido endoanal para valorar el grosor muscular de las paredes anorectales. La característica histológica es la obliteración fibromuscular de la lámina propia, hipertrofia de la muscular de la mucosa con extensión de las fibras musculares hacia las criptas y anormalidades en las criptas glandulares.³³ Otros cambios incluyen hiperplasia reactiva, con distorsión de las criptas, inflamación leve, estos cambios se deben diferenciar de una enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer.

Tratamiento: Existen diversas opciones de tratamiento desde el conservador con agentes formadores de bolo y evitar el pujo excesivo, así como terapia médica, biofeedback y cirugía. Los tratamientos médicos incluyen la terapia tópica con sucralfato, salicilatos, esteroides, mesalazina, sin embargo estos tratamientos son empíricos y existe poca evidencia en la literatura que los respalde. La terapia con biofeedback en pacientes seleccionados, reduce el pujo excesivo, mejora la dinámica defecatoria, con mejoría reportada de un 54 a 75%. El tratamiento quirúrgico es una opción para aquellos que no responden a las medidas conservadoras, médicas y al biofeedback, estos procedimientos incluyen resección de la úlcera, tratamiento de los prolapsos interno y/o externos y colostomía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD y cols. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-1580
2. Olden KW, Brown AR. Treatment of the severe refractory irritable bowel patient. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006; 9:324-30.
3. Remes-Troche JM, Cid-Juárez S, Campos-Ramos I, et al. El papel del abuso físico, psicológico y sexual en los trastornos funcionales digestivos. Un estudio de casos y controles. *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73 (4): 2009.
4. Anorectal disorders. 3rd ed. Drossman DA, Corazzairi E, Delvaux M, Spiller RC, Talley NJ, Thompson WG, and Whitehead WE, editors. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. McLean: Degnon Associates, 2006: 639-68.
5. Chiarioni G, Asteria C, Whitehead W. Chronic proctalgia and chronic pelvic pain syndromes: New etiologic insights and treatment options. *World Journal of Gastroenterology.* Oct 28, 2011; 17 (40): 4447-4455.
6. Whitehead WE, Wald A, Diamant NE, Enck P, Pemberton JH, and Eao SSC. Functional disorders of the anus and rectum. 2nd ed. Drossman DA, Corazzairi E, Talley NJ, Thompson WG, and Whitehead WE, editors. Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders. McLean: Degnon Associates, 2000: 483-542
7. Armañanzas L, Arroyo A, Ruiz J, López A, Dolor anal crónico idiopático. Evaluación de los resultados diagnósticos-terapéuticos en una unidad de referencia de coloproctología. *Cirugía Española.* 205; 93 (1): 34-38.
8. Wald A. Functional anorectal and pelvic pain. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 243-51.
9. Viera A, Castro F, Lago P, Pimentel R, The importance of ultrasound findings in the study of anal pain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012; 12:308-313.
10. Hull TL, Milsom JW, Church J, Oakley J, Lavery I, Fazio V. Electrogalvanic stimulation for levator syndrome: how effective is it in the long-term? *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 731-733.
11. Rao SS, Paulson J, Mata M, Zimmerman B. Clinical trial: effects of botulinum toxin on Levator ani syndrome--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:985-991
12. Heah SM, Ho YH, Tan M, Leong AF. Biofeedback is effective treatment for levator ani syndrome. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:187-189
13. Guillermo Roberto Guevara-Morales, Mercedes Amieva-Balmori, Enrique Perez Luna, Rafael Rojano-Gonzalez, Yolopsi de Jesús Sanchez-Maza, Arturo Meixueiro, Jose Maria Remes-Troche. Effects of Telmisartan in Anal Sphincter Physiology in Asymptomatic Volunteers and Patients With Anal Sphincter Hypertension With Chronic Proctalgia. *Gastroenterology* 2014, Vol. 146, Issue 5, S-154.
14. Bharucha AE, Wald A, Enck P, et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1510-8.
15. Bharucha AE, Trabuco E. Functional and chronic anorectal and pelvic pain disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:685-96.
16. Remes-Troche JM, Roesch FB, Azamar-Jacome A. Topography and characterization of anal ultra-slow waves (AUSWs) in patients with proctalgia fugax. A study using high-definition anorectal manometry (HDM). *Gastroenterology* 2012;142 (Suppl 1.):S-905.
17. Jeyarajah S, Purkayastha S, Proctalgia Fugax. *Canadian Medical Association Journal* March 19, 2013, 185 (5).
18. Bharucha A, Wald A, Enck P, Rao S, Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1510-1518.
19. Zaghyan KN, Fleshner P: Anal fissure. *Clin Colon Rectal Surg* 2011, 24:22-30.
20. Lund JN, Scholefield JH: Aetiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996, 83:1335-1344.
21. Mapel D, Schum M, Von Worley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterology* 2014,14:129.
22. Gupta P. Randomized, controlled study comparing sitz-bath and no-sitz-bath treatments in patients with acute anal fissures. *ANZ J Surg* 2006;76:718 - 21.
23. Wald A, Bharucha A, Cosman B. ACG Clinical Guideline: Management of Benign Anorectal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1141-1157
24. Nelson RL, Thomas K, Morgan J et al. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003431.
25. Sajid MS, Whitehouse PA, Sains P et al. Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryltrinitrate for the nonoperative management of chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 2013; 15:19-26.
26. Yiannakopoulou E. Botulinum toxin and anal fissure: efficacy and safety systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27:1-9
27. Renzi A, Izzo D, Di Sarno G et al. Clinical, manometric, and ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs. lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:121-7.
28. Felt-Bersma RJ, Tiersma ES, Cuesta MA. Rectal prolapse, rectal intussusception, rectocele, solitary rectal ulcer syndrome, and enterocele. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 645-668
29. Cruveihier J. Ulcer chronique du rectum. In: Bailliere JB. Anatomie pathologique du crosps humain. Paris: 1829
30. Tjandra JJ, Fazio VW, Church JM, Lavery IC, Oakley JR, Milsom JW. Clinical conundrum of solitary rectal ulcer. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 227-234
31. Rao SS, Ozturk R, De Ocampo S, Stessman M. Pathophysiology and role of biofeedback therapy in solitary rectal ulcer syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 613-618
32. Mackle EJ, Parks TG. The pathogenesis and pathophysiology of rectal prolapse and solitary rectal ulcer syndrome. *Clin Gastroenterol* 1986; 15: 985-1002
33. Chiang JM, Changchien CR, Chen JR. Solitary rectal ulcer syndrome: an endoscopic and histological presentation and literature review. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 348-356
34. Emmanuel AV, Kamm MA. Response to a behavioural treatment, biofeedback, in constipated patients is associated with improved gut transit and autonomic innervation. *Gut* 2001; 49: 214-219



Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, México, D.F., Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en febrero de 2015 en Litográfica Ingramex,
S.A. de C.V. Centeno 169-1 Col. Granjas Esmeralda C.P. 09810 México D.F.