

Gastro trilogía

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y trastornos funcionales digestivos.

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Octavio Gómez Escudero
José María Remes Troche
María Eugenia Icaza Chávez



Enfermedad por reflujo gastroesofágico y trastornos funcionales digestivos.

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Octavio Gómez Escudero
José María Remes Troche
María Eugenia Icaza Chávez



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

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Octavio Gómez Escudero
José María Remes Troche
María Eugenia Icaza Chávez

Gastrotrilología II "ERGE y trastornos funcionales digestivos" 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

Título de Registro en trámite. Impreso en México. El tiro consta de 1000 ejemplares.

1a. Edición
© 2014, Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN: 978-607-437-268-7

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C. (AMG) Título de Registro 2014 en trámite. 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, 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 y Alejandra Martínez-Báez Aldama

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

PREFACIO

La Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG), para este año 2014, ha diseñado un programa académico que se ha denominado Gastrotrilogía. Este programa consiste en 3 simposios enfocados en los tópicos más sobresalientes de la Gastroenterología de esta década que incluyen: la microbiota intestinal, obesidad y nutrición; la enfermedad por reflujo gastroesofágico y los trastornos funcionales digestivos; las hepatitis virales y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Es una iniciativa de la mesa directiva de la AMG, la publicación de un libro con el contenido de cada uno de estos simposios. Consideramos que los conocimientos científicos abordados por expertos nacionales e internacionales en estos 3 eventos deben quedar plasmados en una obra escrita, Gastrotrilogía, para que el interesado pueda hacer las consultas necesarias e incrementar su acervo de conocimientos.

En este segundo volumen de Gastrotrilogía se tratan de una manera puntal los avances recientes en la fisiopatología, pruebas diagnósticas, manifestaciones extraesofágicas y el tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Además se aborda el diagnóstico y manejo del esófago de Barrett.

También se discute cuál es la importancia clínica de los trastornos como la aerofagia, eructos y rumiación. Los trastornos motores y funcionales gastroduodenales como la gastroparesia y dispesia funcional son abordados de manera puntual y práctica.

Finalmente, en la última parte de esta Gastrotrilogía se tratan los trastornos funcionales y motores del colon y anorrecto, siendo el síndrome de intestino irritable, el estreñimiento y la incontinencia fecal, los principales. Así mismo, se incluyen las modalidades de tratamiento farmacológico y quirúrgico de estos trastornos, y los instrumentos modernos para evaluar la apariencia de las evacuaciones, la calidad de vida, gravedad, alteraciones psicológicas y abuso sexual en los pacientes con síndrome de intestino irritable.

Con Gastrotrilogía, los autores pretendemos que el lector aumente significativamente sus conocimientos en los principales temas de la gastroenterología moderna y de esta manera se logre nuestro objetivo primario, una mejor atención de nuestros pacientes.

Los autores.

LISTA DE AUTORES

1. **Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu**
Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal Hospital Ángeles del Pedregal. México, D.F.
2. **Dra. Mercedes Amieva-Balmori**
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana. Facultad de Medicina, Miguel Alemán Valdés. Veracruz, Veracruz.
3. **Dra. María Victoria Bielsa**
Universidad Autónoma de Guadalajara. Guadalajara, Jal.
4. **Dr. Francisco Javier Bosques Padilla**
Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Facultad de Medicina. UANL. Monterrey, Nuevo León.
5. **Dr. Ramón I. Carmona Sánchez**
Hospital Ángeles. San Luis Potosí, SLP.
6. **Juan Carlos Ceballos Cantú**
Departamento de Cirugía Experimental. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
7. **Dr. Enrique Coss Adame**
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
8. **Dr. Mauricio De Ariño Suárez**
Hospital Español. México, D.F.
9. **Dr. Oscar Durán Ramos**
Hospital San Javier. Guadalajara, Jal.
10. **Dr. Ronnie Fass**
Case Western Reserve University. Cleveland, OH. USA.
11. **Dr. Octavio Gómez Escudero**
Hospital Ángeles. Puebla, Pue.
12. **Dr. Ignacio Guerrero Hernández**
Hospital San Javier. Guadalajara, Jal.
13. **Dr. Jorge Ibarra Palomino**
Hospital del Carmen. Guadalajara, Jal.

14. **Dra. María Eugenia Icaza Chávez**
Hospital Star Médica. Mérida, Yuc.
15. **Dra. Carla Maradey-Romero**
Case Western Reserve University. Cleveland, OH. USA.
16. **Luis Alfonso Martín del Campo González**
Departamento de Cirugía Experimental. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
17. **Dr. Miguel Morales Arámbula**
Hospital Country 2000, Guadalajara, Jal. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
18. **Dr. Eamonn Quigley**
Division of Gastroenterology. Department of Medicine. Houston Methodist Hospital. Weill Cornell Medical College. Houston, TX. USA
19. **Dr. José María Remes-Troche**
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana. Facultad de Medicina, Miguel Alemán Valdés. Veracruz, Veracruz.
20. **Daniel Ruiz Romero**
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
21. **Dr. Ricardo Santoyo Valenzuela**
Facultad de Medicina. Universidad de Guanajuato. León, Gto.
22. **Dr. Gonzalo Torres Villalobos**
Departamento de Cirugía Experimental. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
23. **Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz**
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Prefacio	5
Lista de autores	7
Índice de contenido	11
1	
Nuevos conceptos en fisiopatología de la ERGE Dr. Miguel A. Morales Arámbula	14
2	
ERGE: Fenotipos e historial natural Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu	23
3	
Manifestaciones extra-esofágicas de la ERGE Dra. María Eugenia Icaza Chávez	28
4	
Pruebas diagnósticas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico Dr. Daniel Ruiz Romero y Dr. Miguel Á. Valdovinos Díaz	38
5	
Manejo del esófago de Barrett: escrutinio, vigilancia, ablación Dr. Ignacio Guerrero	45
6	
GERD Treatment - Step by step Ronnie Fass MD and Carla Maradey-Romero	56
7	
Cirugía Antirreflujo. Dr. Gonzalo Torres Villalobos, Luis Alfonso Martín del Campo González y Juan Carlos Ceballos Cantú	78
8	
Aerofagia, eructos, hipo y rumiación: ¿son importantes en la práctica clínica? Dr. Octavio Gómez Escudero	85
9	
Dispepsia funcional: tratamiento en 2014 Dra. María Victoria Bielsa Fernández	98
10	
Gastroparesia Dr. Jorge Ibarra Palomino	103

11	Overview on the Role of Prokinetics in Gastroenterology Eamonn M M Quigley	113
12	Fisiopatología del síndrome de Intestino Irritable: microbios, inflamación, músculo, nervios, cerebro o psique? Dr. Ramón I. Carmona Sánchez	122
13	Diagnóstico del SII: diagnóstico por exclusión, criterios basados en síntomas biomarcadores Dr. Ricardo Santoyo Valenzuela	128
14	Treatment of Irritable Bowel Syndrome (IBS): diet, probiotics, antibiotics and novel therapies Eamonn M M Quigley	136
15	Instrumentos en la evaluación del paciente con Síndrome de Intestino Irritable. Escala de Bristol, calidad de vida, escalas de Gravedad, escalas para evaluar alteraciones psicológicas, abuso sexual Dra. Mercedes Amieva-Balmori y Dr. José María Remes Troche	146
16	Estreñimiento, mitos y verdades Dr. Mauricio de Ariño Suárez	161
17	Pruebas diagnósticas en estreñimiento crónico Dr. Enrique Coss Adame	166
18	The Management of Chronic Constipation Eamonn M M Quigley	174
19	Incontinencia fecal, una condición devastadora ¿cómo manejarla? Dr. Enrique Coss Adame	184
20	Tratamiento quirúrgico del estreñimiento e incontinencia fecal ¿Cuándo, a quién, cómo? Dr. Oscar Durán Ramos	188
21	Overlap of GERD, functional dyspepsia and IBS: Diagnosis and treatment Ronnie Fass, MD	197

NUEVOS CONCEPTOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ERGE

Dr. Miguel Morales Arámbula

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un proceso fisiológico en el que el contenido gástrico se desplaza espontáneamente hacia el interior del esófago, se presenta en todas las personas y es de carácter benigno. Cuando este reflujo ocasiona síntomas o produce lesiones tisulares, entonces se convierte en un proceso patológico y se denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Las últimas guías publicadas de diagnóstico y manejo de la ERGE la definen como los síntomas o complicaciones que resultan del reflujo del contenido gástrico al esófago o más allá, a la cavidad oral (incluyendo la laringe) o a los pulmones. (1)

La ERGE es una entidad clínica heterogénea y el Consenso de Montreal la clasifica en: síndromes esofágicos (síndromes sintomáticos y síndromes con daño esofágico) y síndromes extraesofágicos (con asociación establecida o con asociación propuesta). (2) La prevalencia de ERGE se basa generalmente en la presencia de los síntomas típicos de pirosis y regurgitación. En el mundo occidental se ha reportado una prevalencia de ERGE entre el 10 y 20%, con una menor prevalencia en Asia. (3,4) En México, en un estudio en población abierta en el Estado de Tlaxcala se encontró una frecuencia de pirosis del 19.6%. (5)

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS TRADICIONALES EN ERGE

La patogénesis de la ERGE resulta principalmente de alteraciones tanto de los factores defensivos (barrera antirreflujo, aclaramiento esofágico y resistencia tisular) como de los factores agresores que refluyen del estómago (acidez gástrica, contenido duodenal).

- BARRERAS ANTI-REFLUJO

- 1. PRESIÓN DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR (EEI):** El EEI es el componente más importante de la barrera antirreflujo. Las presiones en reposo del EEI varían entre 10 a 30mmHg y mantiene una zona de alta presión por el tono intrínseco del músculo liso y por acción de neuronas colinérgicas excitatorias. La presión del esfínter disminuye después de las comidas, principalmente con grasa o chocolate. También disminuyen

la presión del EEI algunas hormonas y ciertos medicamentos como los bloqueadores de canales del calcio, dopamina, meperidina, diazepam etc. Un esfínter hipotenso puede predisponer a la aparición de reflujo ya sea por esfuerzo físico (toser, levantar algo pesado o doblar el abdomen) o por "reflujo libre". El reflujo libre se caracteriza por una caída del pH intraesofágico sin cambios en la presión intragástrica, usualmente con presiones del EEI menores a 5mmHg. Este tipo de reflujo aparece con más frecuencia en pacientes con hernia hiatal y/o con esofagitis erosiva severa.

- 2. EL DIAFRAGMA CRURAL:** El EEI se encuentra dentro del hiato y es rodeado y presionado por el diafragma crural, lo que contribuye a aumentar la presión en reposo del esfínter durante la inspiración y aumentando la presión durante los periodos de aumento de la presión abdominal (tos, estornudos, etc.).
- 3. EL ÁNGULO DE HIS:** Crea un efecto de válvula que contribuye a la competencia de la unión esofagagástrica.
- 4. RELAJACIONES TRANSITORIAS DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR (RTEEI):** Son el mecanismo más frecuente de reflujo en pacientes con ERGE, y es el evento pivote para que ocurra reflujo tanto de gas como de líquido del estómago hacia el esófago en individuos sanos y con ERGE. Las RTEEI son el mecanismo por el cual el estómago se deshace del exceso de gas hacia el esófago y por ende es un mecanismo fisiológico. El estímulo dominante para la aparición de las RTEEI es la distensión gástrica por comida o gas, estimulando mecanorreceptores gástricos que, por vía vagal, mandan señales al tallo cerebral. Los eventos motores de las RTEEI, además de la relajación del esfínter, son la inhibición del diafragma crural y la contracción del músculo liso esofágico (6). Se ha encontrado reflujo ácido postprandial en el 68% de las RTEEI en pacientes con ERGE, comparadas con 50% en controles sanos (7). En un estudio con manometría-impedancia-pH se reportó reflujo de gas o líquido en el 90% y 87% de las RTEEI en pacientes con ERGE y controles respectivamente. Estos autores encontraron que, en los pacientes con ERGE, las RTEEI se asociaron con mayor frecuencia a reflujo líquido, pero no de gas, que en los voluntarios sanos (8).
- 5. RELAJACIONES DEL EEI INDUCIDAS POR LA DEGLUCIÓN (REEIID):** Sólo un 5-10% de los episodios de reflujo se producen por las REEIID ya que durante éstas el diafragma crural no se relaja, la duración de la relajación del esfínter es muy corta y porque la contracción peristáltica que ocurre en la deglución previene el reflujo. Estas son más frecuentes en pacientes con hernia hiatal.
- 6. HERNIA HIATAL:** Está presente entre el 54 y 94% de los pacientes con ERGE. En pacientes con síntomas de reflujo, la presencia de hernia hiatal produce un incremento en el riesgo de tener enfermedad erosiva.

(9,10) El desplazamiento del EEI hacia el tórax reduce la presión basal del EEI, elimina el efecto del diafragma crural en situaciones de esfuerzo físico o aumento de presión intra-abdominal y aumenta la frecuencia de RTEEI secundarias a distensión gástrica por gas. Las hernias grandes y no reductibles afectan el aclaramiento esofágico de ácido por un incremento del reflujo que proviene del saco herniario durante las REEIID.

- ACLARAMIENTO ESOFÁGICO DE ÁCIDO

7. ACLARAMIENTO DE VOLUMEN: Consiste en la remoción del material refluído del esófago y se produce por la peristalsis esofágica. La peristalsis secundaria es menos efectiva para el aclaramiento del esófago comparada con la peristalsis primaria (inducida por la deglución). Kahrilas y colaboradores encontraron que la prevalencia de disfunción en la peristalsis esofágica se incrementaba de 25% en individuos con esofagitis leve a más del 50% en pacientes con esofagitis severa (11). La peristalsis se suprime durante la fase REM del sueño. Además, durante la noche, la posición supina no permite que por gravedad se aclare el esófago.

8. ACLARAMIENTO DE ÁCIDO: La saliva es una base débil que contribuye al aclaramiento de ácido y restauración del pH intraesofágico. Durante la noche disminuye la producción de ésta, y por tanto también el mecanismo de aclaramiento de ácido del esófago. Se ha demostrado que el tabaquismo produce hiposalivación y aumenta la exposición esofágica al ácido. La secreción de las glándulas submucosas del esófago también contribuyen, al aclaramiento del ácido del esófago.

- RESISTENCIA TISULAR

Todas las personas tenemos episodios de reflujo de día y a veces de noche, pero solo una minoría desarrollan ERGE sintomática o lesiones esofágicas. Esto quizá sea debido a la resistencia tisular del esófago. Conceptualmente la resistencia tisular se ha subdividido en factores pre-epiteliales, epiteliales y post-epiteliales que actúan en conjunto para minimizar el daño a la mucosa del nocivo reflujo gástrico.

9. FACTORES PRE-EPITELIALES: Principalmente consiste en la producción de una capa de moco que resulta poco efectiva por si sola a nivel del esófago.

10. FACTORES DE DEFENSA EPITELIALES: Incluyen componentes estructurales y funcionales. Los componentes estructurales son las membranas celulares y los complejos de unión intercelulares. La mucosa esofágica se divide en tres capas funcionales: una capa basal proliferativa, una capa media de células escamosas metabólicamente activas y una capa superficial de células muertas. Los componentes funcionales de la

resistencia tisular incluyen la habilidad del epitelio esofágico de expulsar los iones de hidrógeno por medio de dos proteínas transmembrana que intercambian Na^+/H^+ y $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ dependiente de Na^+ . También las proteínas, fosfatos y bicarbonato intracelular ayudan a neutralizar la acidez. Otros factores que contribuyen a la producción de mucina, aumento del recambio celular y modular la secreción de bicarbonato son el factor de crecimiento epidérmico salival, un factor alfa de crecimiento y la prostaglandina E.⁽¹²⁾ El ácido luminal, la pepsina y probablemente otros componentes del material refluído producen daño en las uniones intercelulares permitiendo la entrada de iones de hidrógeno al espacio intercelular, produciendo dilatación de estos espacios, que pueden observarse en microscopía electrónica y que probablemente sean los primeros marcadores de daño esofágico en ERGE. La inhibición agresiva de la acidez gástrica con IBP produce resolución completa de la dilatación de los espacios intracelulares en casi todos los pacientes en tres a seis meses. ⁽¹³⁾

11. FACTORES POSTEPITELIALES: El flujo sanguíneo del esófago provee de oxígeno, nutrientes y bicarbonato, y remueve hidrógeno y CO_2 manteniendo un balance ácido-base normal.

- FACTORES GÁSTRICOS

12. VOLUMEN Y COMPONENTES DEL REFLUJO: El ácido y la pepsina por si solos casi no producen daño esofágico, pero combinados producen ruptura de la barrera mucosa, permeabilidad incrementada al hidrógeno, cambios histológicos y hemorragia. Generalmente los pacientes con ERGE no tienen un aumento en la secreción ácida gástrica comparado con sujetos normales.

13. BOLSA DE ÁCIDO PROXIMAL: Conocido en inglés como "Acid pocket", se refiere a que el ácido gástrico flota sobre la comida en el periodo postprandial, actuando como un reservorio de ácido que puede entrar al esófago durante los episodios en los que el EEI se abre. ⁽¹⁴⁾ Esta zona altamente ácida se encuentra 2 centímetros distales a la unión esofagogástrica en el postprandio, y es la causa del bajo pH encontrado en el material refluído comparado con el pH gástrico postprandial. ⁽¹⁵⁾ Los pacientes con ERGE tienen bolsas de ácido más grandes y si tienen hernia hiatal la bolsa de ácido se localiza dentro del saco herniario produciendo re-reflujo al esófago durante la deglución y el esfuerzo físico, aumentando el riesgo de reflujo ácido en forma importante. ^(16,17)

14. HELICOBACTER PYLORI: La infección por *Helicobacter pylori*, principalmente con la cepa virulenta cagA+, disminuye la acidez gástrica, probablemente por una gastritis del cuerpo gástrico, por un incremento de la secreción de bicarbonato gástrico y por la producción de amoníaco por la bacteria. ⁽¹⁸⁾ Después de la erradicación del *H. Pylori*, la mucosa del cuerpo se regenera, incrementando la producción de ácido y

potenciando el daño por reflujo en pacientes susceptibles (19).

15. REFLUJO DUODENOGASTROESOFÁGICO: El contenido duodenal, junto con el ácido y la pepsina, es dañino a la mucosa esofágica. Los ácidos biliares conjugados producen daño en un ambiente ácido, mientras que los ácidos biliares desconjugados y la tripsina producen daño en un ambiente más neutro. Estudios clínicos con pHmetría y bilitec2000 han demostrado que el reflujo de ácido y bilis se incrementan paralelamente a través del espectro de la ERGE. (20) La administración de IBP disminuye tanto el ácido como el reflujo duodenogástrico. (21)

16. VACIAMIENTO GÁSTRICO RETARDADO: La incidencia de retraso en el vaciamiento gástrico en pacientes con ERGE es de solo 6 al 38%. (22) Sin embargo, en pacientes diabéticos con neuropatía periférica, el retardo en el vaciamiento gástrico es un factor importante que contribuye a la producción de ERGE. (23)

REFLUJO FARINGO-LARINGEO: FISIOPATOLOGÍA

Se han propuesto dos posibles mecanismos por los cuales el reflujo gastroesofágico puede causar síntomas en el tracto respiratorio superior o inferior. El primer mecanismo se refiere a que el material refluido llega directamente hasta la faringe o laringe ocasionando síntomas y/o daño tisular. Para que esto suceda, tiene que aparecer una falla en el EEI y en el esfínter esofágico superior (EES). Además la faringe y la vía aérea superior está protegida por el reflejo de cierre esófago-glótico, y por la saliva y la tos que aclaran el material refluido en los espacios faríngeo y laríngeo.

El segundo mecanismo involucra un reflejo esofágico distal que produce una respuesta de tos por un proceso mediado por el nervio vago. El esófago y el árbol bronquial comparten un mismo origen embrionario y una misma inervación neural. Además, la tos crónica por reflujo se ha asociado a cambios en los gradientes de presión intra-torácicos e intra-abdominales durante el acto de toser, permitiendo un círculo vicioso entre el reflujo y la tos. (24)

ERGE REFRACTARIO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

El reflujo ácido juega un papel determinante en la fisiopatología de la pirosis y de otros síntomas asociados a la ERGE ya que la supresión ácida mediante la administración de IBP mejora significativamente tanto los síntomas como el daño al epitelio del esófago. (25,26) Sin embargo, del 25 al 40% de los pacientes con ERGE son refractarios a tratamiento con IBP a dosis estándar. La mayoría de estos pacientes pertenecen al grupo de ERNE. (27,28) En este grupo de pacientes cuyos síntomas no son secundarios al reflujo ácido, se han propuesto nuevos mecanismos fisiopatológicos.

1. PERCEPCIÓN DE DESCENSOS MÍNIMOS DE PH ESOFÁGICO: Más de la mitad de los pacientes con ERNE tiene exposición normal al ácido cuando se realiza pH-metría esofágica de 24 horas. La determinación del porcentaje de síntomas que se relacionan a los episodios de reflujo ácido (índice de síntomas, IS) permite subclasificar a estos pacientes en dos grupos: Los que tienen pH normal e IS positivo se les llama "esófago hipersensible"; y los que tienen pH normal e IS negativo son los verdaderos casos de "pirosis funcional". Además, existe un grupo de pacientes en los cuales los descensos de pH de una o dos unidades (no necesariamente por debajo de 4) puede producir pirosis. Estos pacientes tienen una quimiosensibilización o hipersensibilidad mayor al ácido y los llamamos "sensibles a descensos mínimos de pH".

2. REFLUJO NO ÁCIDO: El reflujo no ácido es un fenómeno real y medible con exactitud mediante la impedancia intraluminal multicanal combinada con pH-metría (pH-MII). Generalmente aparece en el periodo postprandial o durante la supresión farmacológica del ácido. (8) El reflujo no ácido causa pirosis u otros síntomas típicos de ERGE por mecanismos diferentes al reflujo ácido. En pacientes con esofagitis erosiva la pirosis es causada por activación de nociceptores por el ácido que penetra las rupturas visibles de la mucosa. En pacientes con ERNE se han postulado tres mecanismos de la patogénesis de la pirosis. El primero, es la sensibilidad de los mecano-receptores a la estimulación, o hipersensibilidad visceral del esófago, demostrada mediante dilatación mecánica con balón intraesofágico. (29) El segundo mecanismo se refiere a contracciones mantenidas de los músculos longitudinales del esófago detectables mediante ecografía de alta frecuencia. Se han identificado estas contracciones asociadas a la presencia de pirosis en más de la mitad de los pacientes con o sin reflujo ácido. El tercer mecanismo es la función anormal de la barrera epitelial generalmente provocada por la dilatación de los espacios intracelulares del epitelio esofágico, medida mediante microscopía electrónica. (Figura 4) Estas dilataciones se han considerado como un marcador temprano de daño tisular y se han encontrado en pacientes con ERGE, tanto erosiva como no erosiva, y en pirosis refractaria a tratamiento. Al parecer, ante la presencia de estas dilataciones, el reflujo no ácido puede causar pirosis al estimular quimiorreceptores debido a la hiperosmolaridad y no solamente a la acidez del reflujo. (30)

3. HIPERSENSIBILIDAD ESOFÁGICA: La mayoría de los pacientes con pirosis funcional presentan hipersensibilidad a la distensión esofágica con balón y a la perfusión de ácidos biliares. Esto sugiere que, entre los pacientes con ERGE refractaria, algunos tienen una sensibilidad aumentada a la perfusión ácida al esófago (pacientes con ERNE ácido-sensibles) y otros tienen mayor sensibilidad a sales biliares y a la estimulación eléctrica (pirosis funcional). (16) Existe evidencia suficiente de que esta hipersensibilidad se desarrolla tanto a nivel periférico como a nivel central. A nivel periférico por la alteración de umbrales sensitivos post-estimulación como por el incremento en la expresión de ciertos receptores sensitivos en la mucosa del esófago. A nivel central por los cambios detectados por neuroplasticidad a nivel espinal y supraespinal. (31)

4. ALTERACIONES MOTORAS EN LA PARED ESOFÁGICA: En pacientes con dolor torácico funcional se han encontrado, mediante ultrasonografía endoluminal, “contracciones esofágicas sostenidas” asincrónicas y de larga duración durante los episodios de dolor torácico espontáneo. También se ha demostrado que estas contracciones están relacionadas con episodios de pirosis y reflujo ácido. (32,33) Quizá en el futuro estas contracciones esofágicas sostenidas puedan ser consideradas como un marcador fisiopatológico de dolor torácico de origen muscular.

5. COMORBILIDAD PSICOLÓGICA: Los factores psicológicos (ansiedad, depresión y somatización) son muy frecuentes en pacientes con trastornos funcionales esofágicos y pueden influir en la percepción de los síntomas. En un estudio reciente se encontró que los desórdenes psiquiátricos estuvieron asociados a un incremento en la intensidad de las molestias inducidas por el ácido y la somatización se asoció a un incremento en las molestias provocadas por la dilatación con balón. (34) También se ha demostrado que el uso de medicamentos psicotrópicos mejora la sensibilidad y la intensidad de los síntomas esofágicos en estos pacientes. (35)

CONCLUSIÓN

La percepción de pirosis generalmente se asocia a reflujo ácido y su presencia e intensidad se relacionan a fallas en los mecanismos de la barrera anti-reflujo, principalmente a las RTEEI, al EEI hipotenso y a la presencia de hernia hiatal que provocan que el ácido estimule nociceptores esofágicos y se produzca el síntoma. Sin embargo, hay ciertos pacientes cuya pirosis no es producida por reflujo de ácido y en la actualidad se considera que existen otros factores que juegan un papel determinante en la presencia de este síntoma como el reflujo no ácido, trastornos motores, hipersensibilidad visceral y trastornos psiquiátricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katz PO, Gerson LB, and Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-28.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.
3. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
4. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
5. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in México: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:6061-74.
6. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20(supl.1):91-102.
7. Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1991;36:1034-9.
8. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:647-55.
9. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al: Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57:1056-64.
10. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, et al: The importance of hiatal hernia in reflux esophagitis compared with lower esophageal sphincter pressure or smoking. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:628.
11. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, et al: Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986; 91:897.
12. Farré R. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:783-799.
13. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, Areni G: Reversibility of GERD ultrastructural alteration and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:537.
14. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001;121:775-83.
15. Mekapati J, Knight LC, Maurer AH, et al: Transsphincteric pH profile at the gastroesophageal junction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:630-4.
16. Boeckstaens GE and Rohof WO. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014;43:15-25.
17. Tytgat GN, Mccoll K, and Tack J. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(3):249-256.
18. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al: Curing H. pylori infection in duodenal ulcer patients may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112:1442.
19. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, et al: Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease?. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:914
20. Vaezi MF, Richter JE: Role of acid and duodenogastro-esophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111:1192.
21. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, et al: Duodenogastro-esophageal reflux: Relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107:747.
22. Shay SS, Eggli D, McDonald C, Johnson LF: Gastric emptying of solid food in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1987; 92:459.
23. Schwizer W, Hinder RA, DeMeester TR: Does delayed gastric emptying contribute to gastroesophageal reflux?. *Am J Surg* 1989; 157:74

24. Hom C, and Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2013;42:71-79
25. Armstrong D, Sifrim D. New pharmacologic approaches in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:393-418.
26. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:528-34.
27. Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:252-7.
28. Bate CM, Griffin SM, Keeling PW, et al. Reflux symptoms relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:547-55.
29. Rodríguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, et al. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999;94:628-631.
30. Vela MF, Craft BM, Sharma N, et al. Intercellular space distance is increased in refractory heartburn patients with positive symptom index regardless of whether symptoms are caused by acid or nonacid reflux: A study using impedance-pH and electron microscopy. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl1):A426.
31. Remes-Troche JM. The hypersensitive esophagus: pathophysiology, evaluation, and treatment options. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:417-26.
32. Pehlivanov N, Liu J, Mittal RK. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G743-G751.
33. Balaban DH, Yamamoto Y, Liu J, et al. Sustained esophageal contraction: a marker of esophageal chest pain identified by intraluminal ultrasonography. *Gastroenterology* 1999;116:29-37.
34. Rubenstein JH, Nojkov B, Korsnes S, et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:443-52.
35. Rao SS, Mudipalli RS, Remes-Troche JM, et al. Theophylline improves esophageal chest pain—a randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:930-8.

ERGE: FENOTIPOS E HISTORIA NATURAL

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la más reciente guía para el diagnóstico y manejo de la Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), ésta debe definirse como los síntomas o complicaciones resultantes del reflujo del contenido gástrico al esófago o más allá, en la cavidad oral (incluyendo laringe) o pulmón. ⁽¹⁾

El consenso mexicano de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la define, al igual que otros consensos previos, como el ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal por arriba de unión esófago gástrica, que causa síntomas y/o daño a la mucosa esofágica, afectando la calidad de vida de los individuos que la padecen. ⁽²⁻⁵⁾

Posteriormente no sólo por los síntomas, sino también por la presencia o ausencia de signos endoscópicos, puede clasificarse en ERGE no erosiva (ERNE) o ERGE erosiva (EE). El reconocimiento de la ERNE como una presentación distinta de la ERGE fue una de las más importantes aportaciones en el campo del reflujo en la última década. ^(1, 6)

La mayoría de los pacientes con ERGE pueden ser categorizados en estos dos grupos en base a diferencias clínicas y fisiopatológicas, siendo las más relevantes:

A. ERGE erosiva: se presenta más frecuentemente en hombres con sobrepeso y obesidad, tienen buena respuesta al tratamiento con Inhibidores de bomba de protones (IBP), presentan más síntomas nocturnos, en particular regurgitación o tos.

B. ERGE no erosiva: es más frecuente en mujeres jóvenes con pirosis o globus como síntomas predominantes con duración no prolongada de los mismos, con conformación mesomórfica, la respuesta a la supresión de ácido con IBP puede no ser significativa.

Sin embargo parece no haber diferencia en los grupos en base a la edad, el antecedente de tabaquismo, el consumo de café o la co-infección con *Helicobacter pylori*. ^(7,8)

La percepción de pirosis como síntoma relacionado con el ácido puede estar determinada por la cantidad, duración o concentración de hidrogeniones en la mucosa esofágica, aunque existen otros factores que pueden tener influencia en la percepción de los síntomas como ansiedad, depresión o estrés, de tal manera que estímulos mínimos en el esófago desencadenen dolor.^(2,10)

DIFERENCIAS FISIOLÓGICAS ENTRE ERGE EROSIVA Y NO EROSIVA

El diagnóstico de ERGE se realiza empleando algunas combinaciones de determinación de síntomas en la historia clínica, un estudio endoscópico objetivo, monitoreo ambulatorio del reflujo y la respuesta a la terapia antisecretora.

Los síntomas de pirosis y regurgitación son los más apegados en un diagnóstico presuntivo, basado únicamente en historia clínica, sin embargo no es tan sensible como parece. Una revisión sistemática de 7 estudios encontró que la sensibilidad de pirosis y regurgitación en presencia de EE es del 30 al 76% y la especificidad del 62 al 96%.^(1,11)

El tratamiento empírico con IBP es una prueba razonable para confirmar ERGE cuando se sospecha en pacientes con síntomas típicos. La respuesta al tratamiento puede confirmar incluso el diagnóstico, aun así, el meta-análisis de Numans, sugiere algunas limitaciones con una sensibilidad de 78% y especificidad del 54%.⁽¹²⁾

En la siguiente tabla se engloban los hallazgos más frecuentes de acuerdo a los estudios realizados en los fenotipos más comunes.

	ERGE EROSIVA	ERNE
Endoscopia	Hernia hiatal Esofagitis	Unión esofagogástrica normal Mucosa íntegra
pH-metría	Exposición anormal al ácido Correlación de síntomas	Exposición fisiológica al ácido Puede haber o no correlación de síntomas (subgrupo de Pirosis Funcional)
Manometría esofágica	Esfínter esofágico inferior hipotenso Contractilidad esofágica disminuida	Esfínter esofágico inferior hipotenso Contractilidad esofágica normal

De acuerdo a la exposición esofágica al ácido en el monitoreo de pH-metría o pH-metría con impedancia eléctrica intraluminal y la correlación de síntomas con episodios de reflujo la ERNE puede subclasificarse en:

1. ERNE con exposición anormal al ácido. Estos pacientes tienen ERGE con la característica de tener un epitelio más resistente, pero en el cual existen alteraciones microscópicas mínimas como la dilatación de espacios intercelulares del epitelio esofágico. Corresponden al 40% de los pacientes No erosivos sometidos a monitoreo.^(2,4)
2. ERNE con exposición normal al ácido con correlación sintomática positiva. De este grupo, con el advenimiento de la pH-metría con impedancia eléctrica intraluminal, se ha encontrado que pueden ser pacientes con reflujo levemente ácido o reflujo asociado a material No Acido.^(1,6)
3. Pirosis Funcional con exposición esofágica al ácido normal sin correlación de síntomas asociados a reflujo. Esta entidad no debe ser considerada como parte de la ERGE, sino como un trastorno funcional esofágico que además se caracteriza por no responder adecuadamente al tratamiento con IBP ni a cirugía.⁽²⁾

FENOTIPOS ENDOSCÓPICOS

Si bien, el común denominador de todas las variantes es la presencia de síntomas, los hallazgos endoscópicos logran clasificar en 3 variantes o fenotipos endoscópicos:

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. Corresponde al 70% de todos los pacientes con síntomas sometidos a endoscopia.
2. La ERGE erosiva, cuando en el estudio endoscópico se detecta daño en la superficie o ruptura de la mucosa esofágica. Corresponde al 30% de los pacientes con síntomas sometidos a endoscopia.
3. El esófago de Barrett, es un diagnóstico de sospecha endoscópica que requiere de la confirmación histopatológica de metaplasia intestinal especializada en el esófago donde se determina también la presencia o ausencia de displasia y el grado de la misma.^(1,2,4,14)

Respecto a la enfermedad erosiva existe evidencia contundente de que la ruptura de la mucosa esofágica es el hallazgo más certero para diagnosticar ERGE.⁽¹³⁾ La Clasificación de Los Angeles, graduada de la A a la D, de menor a mayor intestidad correlaciona también con la intensidad de exposición de reflujo.⁽¹⁴⁾

HISTORIA NATURAL

En el espectro de la ERGE, la relación entre la fisiopatología de la ERNE y la EE ha resultado controvertida la historia natural de los tres fenotipos endoscópicos. Los estudios que se han realizado han demostrado que el porcentaje de enfermos que pasan de un fenotipo a otro es muy bajo. ^(6,15)

Esta clasificación fenotípica endoscópica establece que cada entidad tiene un comportamiento clínico diferente y rompe con el paradigma de que es una sola enfermedad que sigue un continuo, aún más, la evidencia ha demostrado que los pacientes con ERNE que no reciben tratamiento, no evolucionan necesariamente a EE y a su vez éstos a esófago de Barrett ^(6,14-16)

El estudio más grande publicado a éste respecto por Fass y Offman, se reporta que la progresión de ERNE a EE es del 0 al 13%, y de EE a Esófago de Barrett todavía es aún menor, del 0 al 5% del 10%. ⁽¹⁵⁾

Debido a que la gran mayoría de los pacientes permanecen o recaen a lo largo de su vida en el mismo fenotipo endoscópico en el que fueron clasificados inicialmente, éste nuevo paradigma propone la posibilidad de que sean aspectos genéticos los que influyan ante la exposición de factores ambientales, el predominio de uno u otro fenotipo de presentación. ⁽⁶⁾

Finalmente es importante mencionar que se han identificado distintos factores de riesgo para desarrollar ERGE: edad avanzada, sexo masculino, historia familiar de ERGE y mayor índice de masa corporal. Un estudio realizado en gemelos demostró la importancia de los factores genéticos en la ERGE. ^(1,2,6) Por otra parte, también se ha demostrado que la obesidad aumenta 1.5 a 2 veces el riesgo de presentar síntomas de ERGE y esofagitis erosiva. ⁽¹⁷⁾

CONCLUSIONES

La ERGE tiene variedades clínicas que pueden deducirse en base a la historia clínica, aspecto y hábitos del paciente, así como a la respuesta a IBP.

El conocimiento de los fenotipos endoscópicos: EE, ERNE y Barrett, nos permite entender el espectro clínico de cada paciente, así como la correcta terapéutica y el posible seguimiento.

El fenotipo endoscópico no progresa a otro fenotipo a lo largo de la vida.

La pirosis funcional tiene los síntomas de reflujo, pero no es ni se trata como ERGE, debido a que es un trastorno funcional cuyo diagnóstico se obtiene en base a los resultados de la pHmetría convencional o combinada con impedancia eléctrica intraluminal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katz P., Lauren B., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-328
2. Huerta-Iga F, Tamayo J.L., et al. Consenso mexicano de enfermedad por reflujo gastroesfágico. Parte I *Rev. Gastroenterol Mex* 2010;77:193-213
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
4. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 190-200.
5. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastro-esophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-91.
6. Hershcovici T, Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) –An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:8-21
7. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(No. 3 Suppl): S2-S7.
8. Fass R., Fennerty MB., Nonerosive reflux disease – current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:303-314
9. Dent J., El Serag HB., et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review *Gut*. 2005 May;54(5):710-7.
10. Remes-Troche JM. The hypersensitive esophagus: pathophysiology, evaluation, and treatment options. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:417-26.
11. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB et al. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006;295:1566-76.
12. Numans ME, Lau J, de Wit NJ et al. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140:518-27.
13. Pandolfino JE, Vakil NB, Kahrilas PJ. Comparison of inter- and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:639-43.
14. Fass R. Distinct phenotypic presentations of gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history. *Dig Dis*. 2004;22:100-7.
15. Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) and erosive esophagitis—a spectrum of disease or special entities?. *J Gastroenterol*. 2007;45:1156-63
16. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002 Aug;97(8):1901-9 Review
17. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, et-al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1243-50.

MANIFESTACIONES EXTRA-ESOFÁGICAS DE LA ERGE

Dra. Ma. Eugenia Icaza Chávez

De acuerdo a la clasificación de Montreal¹ la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tiene manifestaciones esofágicas (reflujo típico y dolor torácico asociado a reflujo), síndromes de daño esofágico (esofagitis por reflujo, estenosis esofágica, esófago de Barrett y adenocarcinoma) y manifestaciones extra-esofágicas. Las últimas se dividen en las que se ha demostrado una asociación definitiva, como la tos por reflujo, la laringitis por reflujo, el asma por reflujo y las erosiones dentales por reflujo; y las manifestaciones extra-esofágicas con una probable relación con el reflujo, como la sinusitis, la fibrosis pulmonar, la faringitis y la otitis media recurrente.

Aunque las manifestaciones extra-esofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico se describieron hace más de 20 años,² su diagnóstico y tratamiento continúa siendo elusivo. Varios síntomas vagos y refractarios a tratamiento de las vías aéreas superiores e inferiores se han atribuido a la ERGE y se han etiquetado como manifestaciones extra-esofágicas del reflujo. Este tema ha estado rodeado de controversia, por la dificultad en su diagnóstico y sobretodo por la falta de respuesta de los síntomas extra-esofágicos al tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP).

El reflujo es “silencioso”, es decir no hay síntomas clásicos de la ERGE, en 40-60% de los asmáticos, 57-94% de pacientes con manifestaciones otorrinolaringológicas (ORL) y 43-75% de pacientes con tos crónica.³

El grupo de Vaezi y cols.⁴ reportó recientemente los resultados de estudios de pHmetría de 24 horas en 128 pacientes referidos a su clínica, que tuvieran como problema principal a los síntomas extra-esofágicos de reflujo (tos 59%; ronquera 20%; asma 14%; disnea 7% de los pacientes). El 44% y 28% de los pacientes tenían pirosis y regurgitaciones respectivamente. Encontraron que 81% tenían exposición esofágica anormal al ácido. La presencia de síntomas típicos de reflujo no fue capaz de predecir quiénes tendrían una pHmetría anormal (75% con síntomas típicos y 66% sin síntomas típicos de reflujo, es decir pirosis y regurgitaciones). Solo 18% tuvieron esofagitis demostrada por endoscopia.

A pesar de las altas prevalencias de ERGE demostrada en este grupo de

pacientes, los resultados en la literatura en general demuestran que los estudios empleados para el diagnóstico de ERGE (pHmetría de 24 horas, endoscopia) no son sensibles para detectar la asociación entre la ERGE y los síntomas extra-esofágicos y sobretodo, lo más importante, no pueden predecir la respuesta al tratamiento con IBP, que en general es mala y no es diferente al placebo. Las pruebas terapéuticas con IBP tienen resultados mixtos provocando mayor confusión.

Actualmente se encuentra en desarrollo un dispositivo nasofaríngeo para la detección de reflujo ácido en la orofaringe posterior, llamado Restech. En comparación con los catéteres tradicionales para medir el pH, este dispositivo mide el pH en líquido o en aerosol. Los resultados iniciales en pacientes con reflujo laríngeo/faríngeo son alentadores.⁵

Los pacientes con manifestaciones extra-esofágicas de reflujo, en un intento de conocer su diagnóstico y sobretodo de obtener una mejoría en sus síntomas, acuden a múltiples consultas médicas y son sometidos a varias pruebas diagnósticas. Francis y cols.⁶ estudiaron a 281 pacientes con manifestaciones extra-esofágicas de reflujo que no tuvieran signos o síntomas de reflujo típico y los siguieron por 32 meses, durante los cuales se sometieron a 10.1 consultas con especialistas y 6.4 estudios diagnósticos. Los costos para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes son altos y durante el primer año fueron 5.6 veces más altos que los del diagnóstico y tratamiento de la ERGE típica. A pesar de todo esto, solo 54% de los pacientes tuvieron una mejoría en los síntomas. Los altos costos en el tratamiento de estos pacientes se explicaron en un 52% por el uso de IBP.⁶

La ansiedad que los síntomas provocan en los pacientes y sobretodo, la falta de respuesta al tratamiento, los lleva a demandar una explicación por parte de sus médicos. Los médicos en respuesta, deciden investigar “hasta las últimas consecuencias”. Todo esto puede ser costoso y poco productivo para el paciente, al igual que ocurre con el síndrome de intestino irritable.⁷

TOS CRÓNICA

Tos crónica es la que persiste por más de 8 semanas. La tos crónica puede afectar la calidad de vida de quien la padece.⁸ Este padecimiento afecta al 9 a 33% de la población adulta.⁹ La etiología permanece desconocida en el 12 a 42% de los pacientes a pesar de una evaluación completa.¹⁰

Los nervios vagales aferentes regulan la tos involuntaria. Sin embargo, la tos, al igual que la deglución, la micción y la defecación, son reflejos especiales porque tienen control cortical. Este control se manifiesta por la capacidad de inhibir la tos y por la tos voluntaria.¹¹ Las implicaciones de esto son importantes porque el placebo puede tener un profundo impacto en la tos, por lo que todos los estudios de tos crónica deben ser controlados con placebo.

La micro o macroaspiración del reflujo gastroesofágico hacia las vías aéreas inferiores pueden ser responsables de la tos, sin embargo, el reflujo puede estimular la rama aferente del reflejo tusígeno al irritar al tracto respiratorio superior (laringe) sin que sea necesaria la presencia de ácido en las vías aéreas. Pero más aún, un estudio aleatorizado y controlado sugirió que el reflujo gastroesofágico puede provocar tos crónica por el reflejo esófago-bronquial de la tos, incluso cuando el reflujo solo alcance el esófago distal.¹²

No hay características clínicas de la tos que sean útiles para distinguir a la tos crónica asociada o no a ERGE, pues puede o no ser productiva.¹³ Solo una minoría de los pacientes tienen tos nocturna y la ERGE asociada a la tos la puede ser silenciosa desde el punto de vista gastrointestinal hasta en el 75% de los pacientes.¹⁴

En el estudio de Poe y cols., la tos crónica se explicó exclusivamente por reflujo sólo en el 13% de los casos y fue un factor contribuyente a la persistencia de la tos en el 56% de los casos.¹⁵ Los estudios prospectivos de evolución que analizan el “antes y después” de la respuesta al tratamiento del reflujo, ubican a la ERGE como causante de la tos crónica entre un 5 y 41%.¹⁶ Las diferencias en la prevalencia pueden explicarse por las distintas poblaciones estudiadas. En investigaciones realizadas por el mismo autor, la ERGE como causa de tos crónica se incrementó de 10% en 1981, a 21% en 1990 y 36% en 1998.⁸

El diagnóstico de tos asociada a ERGE se intenta establecer por medio de la endoscopia y la pHmetría-impedancia de 24 horas. La endoscopia tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de la ERGE. Baldi y cols. estudiaron a 45 pacientes con tos crónica. El 55% de ellos tenían síntomas típicos de reflujo (pirosis y regurgitaciones), sin embargo, solo 15% tenían esofagitis erosiva.¹⁷ La pHmetría de 24 horas tiene una sensibilidad de 90% para el diagnóstico de ERGE típica, sin embargo es más limitada en la tos crónica, pues su especificidad es solo del 66%.¹⁸ Un estudio realizado por Ours y cols. encontró que la pHmetría de 24 horas no es un predictor confiable de la respuesta al tratamiento de la tos crónica inducida por reflujo, solo 35% de los pacientes con resultado anormal de pHmetría respondieron al tratamiento. El mismo autor concluye que el tratamiento empírico con IBP como prueba terapéutica diagnóstica en casos de tos asociada al reflujo es superior a otras modalidades diagnósticas como la pHmetría de 24 horas.¹⁹

Se ha descrito ampliamente un algoritmo diagnóstico-terapéutico para la evaluación de la tos crónica.²⁰ En todos los pacientes con tos crónica y a) con tele de tórax normal b) no fumadores c) que no consuman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; las causas más probables de la tos crónica son: a) síndrome de tos de la vía aérea superior (STVAS) antes llamado síndrome de descarga retranasal, b) asma, c) bronquitis eosinofílica no asmática y d) enfermedad por reflujo gastroesofágico. En la tabla 1 se

muestran los porcentajes de las causas más frecuentes de tos crónica. Aunque las características y momento del día en que se presenta la tos no son predictores de la posibilidad de que la tos esté asociada a ERGE, se ha desarrollado un perfil clínico con alto valor predictivo (91%) que sugiere que la tos de un paciente está asociada a la ERGE, aún cuando no haya síntomas gastrointestinales (Tabla 1). Estos datos fueron sugeridos a partir de los análisis post hoc de cuatro estudios prospectivos de “antes y después” del tratamiento.

Se ha demostrado una disociación entre la mejoría de la tos y los síntomas gastrointestinales en respuesta al tratamiento. La tos crónica permanece sin cambios después del tratamiento médico o quirúrgico del reflujo aun cuando los síntomas gastrointestinales desaparecen.²¹

Para el tratamiento de la tos crónica asociada a ERGE, la mayoría de los expertos recomiendan dosis de IBP dos veces al día. Baldi y colaboradores administraron dosis de 30 mg de lanzoprazol cada 12 horas por 4 semanas. Al finalizar las 4 semanas los pacientes se dividieron en dos grupos, los que tomaron 30 mg de lansoprazol una vez al día o dos veces al día hasta completar 12 semanas. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con una o dos dosis al día. Solamente el 23% de los pacientes que no responden a las 4 semanas iniciales, tuvieron respuesta sintomática completa a las 12 semanas.¹⁷ Francis y cols. demostraron que la respuesta al tratamiento quirúrgico en pacientes con tos crónica, depende de la presencia de síntomas típicos de ERGE (pirosis y regurgitaciones).²² En una revisión y meta análisis de Cochrane Collaboration, se concluyó que no hay evidencia suficiente para concluir definitivamente que el tratamiento de la ERGE con IBP es universalmente benéfico en el tratamiento de la tos asociada con ERGE.²³

En años recientes se ha acuñado el término de tos neuropática sensitiva. Este término describe a pacientes con tos recalcitrante que persiste después de excluir otras causas, incluyendo la ERGE. Se caracteriza por ataques súbitos de tos, exacerbados por la comida, hablar o la respiración profunda. Los ataques de tos pueden provocar lagrimeo y rinorrea, vómito, laringoespasma, síncope o casi síncope. Se estima que el 31% de los pacientes con tos crónica tienen tos neuropática sensitiva.²⁴ Se ha demostrado que algunos pacientes se benefician con gabapentina, amitriptilina o pregabalina.²⁵

Varios estudios realizados en laboratorios del sueño han reportado una prevalencia de ERGE en la apnea obstructiva del sueño (AOS) en 64.7 a 100% de los pacientes.²⁶ Recientemente se ha descrito una asociación entre la AOS y la tos crónica. El 39.4% de 99 pacientes con AOS tenían tos crónica. En estos pacientes, la ERGE fue el único factor asociado a la tos crónica en el análisis multivariado ($p=0.000$).²⁷ De manera interesante, 66.7% de los pacientes con tos crónica y AOS tratados con presión positiva continua en la vía aérea, tuvieron una mejoría en la tos en comparación

con 9.5% de los no tratados. Leggett CL y cols. realizaron un estudio de casos y controles en pacientes con AOS, y determinaron que estos sujetos tenían un riesgo incrementado de esófago de Barrett en comparación con los sujetos sin AOS ($p=0.03$), este riesgo aumentaba a la par del índice de apnea-hipopnea.²⁸

La explicación lógica a esta asociación parecería, a primera vista, el incremento de la presión negativa intraesofágica durante los episodios de apnea, sin embargo, Kuribayashi S y cols. demostraron con polisomnografía, manometría e impedancia esofágicas en pacientes con AOS con o sin ERGE y voluntarios sanos, que el mecanismo del reflujo son las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior y no la presión intraesofágica en respuesta a la apnea.²⁹

LARINGITIS ASOCIADA A REFLUJO

Los síntomas denominados por los otorrinolaringólogos como reflujo laríngeo/faríngeo o laringitis asociada a reflujo (LAR), incluyen ronquera, dolor de garganta, globus, tos, aclaramiento repetido de la garganta, flemas excesivas, disfagia, odinofagia, pirosis y fatiga de la voz. Los otorrinolaringólogos han descrito una serie de hallazgos mediante la laringoscopia, que incluyen edema e hiperemia de la laringe, úlceras, estenosis, pólipos, granulomas, hiperplasia linfóide de la faringe posterior, cambios inter-aritenoides y edema de Reinke, entre otros. Sin embargo estos hallazgos son muy subjetivos y se han descrito en individuos normales sin ERGE. En el estudio de Milstein y cols., 93% de los voluntarios asintomáticos fueron catalogados como positivos para signos laríngeos.³⁰

Una prueba empleada frecuentemente para el diagnóstico de reflujo en los pacientes con laringitis es la pHmetría de 24 horas. El papel de esta prueba para establecer una relación causal entre la ERGE y el reflujo laríngeo/faríngeo no queda clara. No se ha podido demostrar la importancia de detectar el reflujo hacia las regiones esofágicas altas y la hipofaringe en los pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo laríngeo/faríngeo. Incluso, un estudio demostró que no hay diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de eventos de reflujo faríngeo en pacientes sintomáticos en comparación con voluntarios sanos.³¹ Además, solo 54% de los pacientes con sospecha de reflujo laríngeo-faríngeo tienen una exposición anormal al ácido.³² Aún no se establece la importancia de la pHmetría con impedancia en el diagnóstico de estos pacientes. Es incierto el significado de una impedancia anormal bajo tratamiento con IBP y si los datos que arroja tienen efecto en el tratamiento. La endoscopia superior tiene pobre sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo en estos pacientes.³³

Otra prueba de reciente desarrollo es la prueba rápida de pepsina (Peptest-Biomed). Es una técnica de consultorio, rápida, no invasiva y barata.

Consiste en la detección de pepsina en la saliva. La detección de la pepsina salival mostró un VPP de 81 % y un VPN de 78 % para aquellos con evidencia

objetiva de ERGE (pHmetría de 24 horas anormal y/o esofagitis).³⁴ La utilidad de esta prueba en el reflujo laríngeo/faríngeo está en estudio.

Cuando se sospecha que la ERGE es la causa de los síntomas laríngeos, el tratamiento se inicia con el uso de IBP. Sin embargo, en un estudio aleatorizado y controlado con placebo, en que se excluyeron los pacientes con pirosis y regurgitaciones moderados/severos (3 veces por semana), la administración de IBP dos veces al día no mejoró los síntomas laríngeos en comparación con el placebo.³⁵

ASMA ASOCIADA A REFLUJO

El reflujo gastroesofágico es un potente disparador del asma. Con base en estudios de monitoreo de pHmetría de 24 horas, hasta 80% de los asmáticos tienen ERGE. Sin embargo, la pHmetría de 24 horas en pacientes con asma pero sin síntomas de reflujo es positiva para reflujo en el 62% de los casos.³⁶

El esófago y el pulmón comparten un origen embrionario y algunos reflejos neurales. La exacerbación del asma por el reflujo puede explicarse por efectos directos (microaspiración) o indirectos (mediados por el nervio vago). Por otro lado el asma puede producir reflujo por múltiples mecanismos, incluidos los efectos de los medicamentos anti asmáticos y los cambios de presión intratorácica. En una revisión sistemática de la relación entre la ERGE y el asma, se encontró que la exposición anormal al ácido se diagnosticó por medio de pHmetría de 24 horas en el 51% de los pacientes.³⁷

En cuanto a la mejoría del asma con el tratamiento del reflujo, los efectos son parecidos a los de otras manifestaciones extra esofágicas del reflujo, con los distintos estudios mostrando resultados inconsistentes. Kiljander y cols.³⁸ evaluaron la respuesta al tratamiento con esomeprazol en pacientes con asma moderada a severa. El estudio fue aleatorizado doble ciego con esomeprazol 40 mg o placebo dos veces al día por 16 semanas. Los pacientes se subdividieron de acuerdo a la presencia o no de reflujo y de síntomas nocturnos de asma. Se aleatorizaron 770 pacientes. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos en la mejoría del flujo espiratorio pico (FEP) matutino. En los pacientes con ERGE y reflujo nocturno, hubo una mejoría significativa en el FEP matutino y vespertino en comparación con el placebo. Los autores concluyeron que el esomeprazol mejoró el FEP en pacientes con asma que presentan tanto ERGE como síntomas respiratorios nocturnos, aunque las diferencias son limítrofes. En pacientes sin reflujo, sin síntomas nocturnos, no hubo mejoría significativa en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo. Más recientemente el mismo autor³⁹ estudió los efectos del esomeprazol una o dos veces al día en el tratamiento del asma en pacientes con síntomas concomitantes de ERGE. Aleatorizaron por 26 semanas a 961 pacientes adultos con síntomas moderados a severos de asma y ERGE sintomática. El objetivo primario fue el FEP. Tanto en el grupo de una dosis como el de doble dosis, se demostró una mejoría en el FEP matutino que fue significativa en comparación con placebo. No hubo diferencias significativas entre

los dos grupos de tratamiento (una o dos dosis al día). En este estudio fueron excluidos los pacientes con ERGE severa.

En la imagen 2 se explica un algoritmo diagnóstico/terapéutico de las manifestaciones extra esofágicas del reflujo.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones extra esofágicas del reflujo son problemas frecuentes e incluyen tos crónica, asma y laringitis crónica. La endoscopia y la pHmetría de 24 horas son armas diagnósticas poco sensibles. Cuando se sospecha que un paciente tiene manifestaciones pulmonares o síntomas laringeos, se sugiere administrar una prueba empírica con IBP. La pHmetría y la impedancia pueden ser útiles en la evaluación ulterior, pero sobretudo como una medida para descartar la ERGE como causa de los síntomas persistentes. Aunque se recomienda el uso de IBP como el tratamiento inicial en este grupo de pacientes, los resultados del tratamiento de las manifestaciones extra-esofágicas del reflujo con el empleo de IBP tiene resultados poco alentadores, excepto en algunos subgrupos. No se ha demostrado una mejoría contundente en los síntomas extra esofágicos de los pacientes. El costo del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes puede ser muy alto, sobretudo por el uso inapropiado y prolongado de IBP.

Figura 1.
Causas de tos crónica. SRD: síndrome de descarga retronasal (Saritas Yuskel ES, Vaezi MF. New Developments in Extraesophageal Reflux Disease Gastroenterol Hepatol 2012;8:590–599)

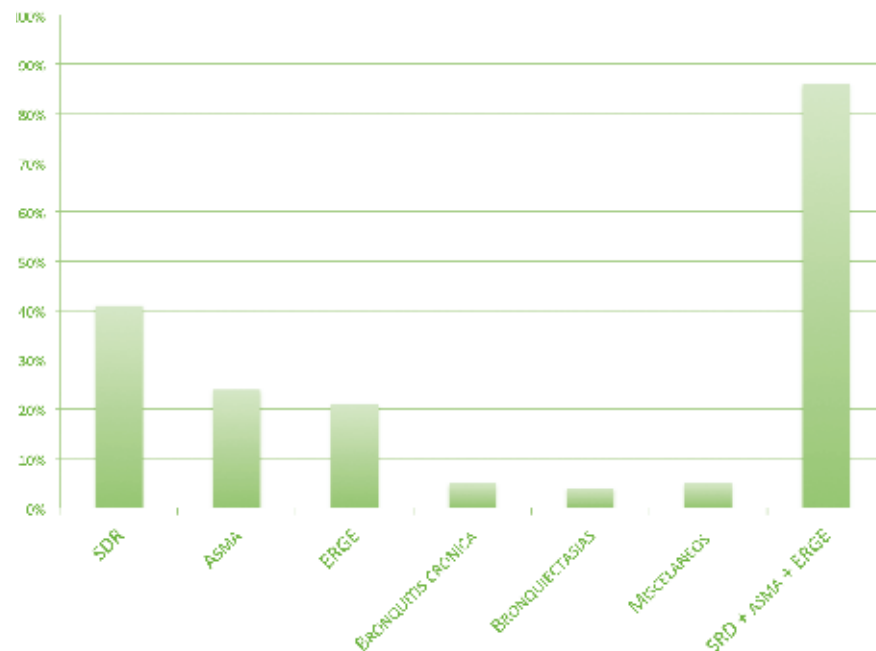
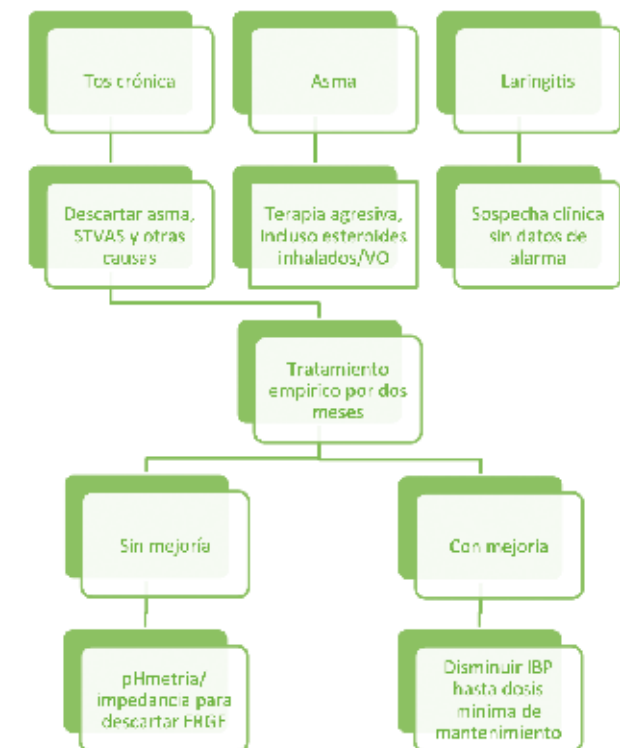


Tabla 1.
STVAS: síndrome de tos de las vías aéreas superiores, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico (Irwin RS Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux Disease: ACCP Chest 2006;129;80-94).

Perfil clínico que predice que la tos crónica es probablemente debida a ERGE
<ul style="list-style-type: none"> • Tos crónica • Sin exposición a irritantes ambientales o tabaco • Tele de tórax normal • Se ha descartado asma sintomática por falta de respuesta a tratamiento o prueba de metacolina negativa • Se ha descartado STVAS: falla a antagonistas H1 y sinusitis silenciosa descartada • Bronquitis eosinofílica no asmática descartada (estudios de esputo negativos o falta de respuesta a esteroides inhalados/sistémicos)

Imagen 2.
Algoritmo diagnóstico/terapéutico de las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). STVAS: síndrome de tos de la vía aérea superior VO: vía oral Modificado de: Hom C, Vaezi MF Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease Gastroenterol Clin N Am 2013;42:71–91



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–20.
2. Cherry J, Siegel CL, Margulies SI, et al. Pharyngeal localization of symptoms of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970;79:912–4.
3. Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Clin Cornerstone*. 2003;5:32–40.
4. Fletcher KC, Goutte M, Slaughter J, et al. Significance and degree of reflux in patients with primary extraesophageal symptoms. *Laryngoscope* 2011;121:2561–2565.
5. Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *J Voice* 2009;23:498–504.
6. Francis DO, Rymer JA, Slaughter JC, et al. High economic burden of caring for patients with suspected extraesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2013;108:905–911.
7. Drossman DA. *Gastroenterology: The Focus on Mind and Body*. UNC Center for Functional GI & Motility Disorders ([http://www.med.unc.edu/ibs/files/educational-gi-handouts/Mind and Body Chapter.pdf](http://www.med.unc.edu/ibs/files/educational-gi-handouts/Mind%20and%20Body%20Chapter.pdf))
8. French CL, Irwin RS, Curley FJ, et al. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158:1657–1661.
9. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1364–1374.
10. McGarvey LP. Idiopathic chronic cough: a real disease or a failure of diagnosis? *Cough* 2005;1:9.
11. Canning BJ. Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(suppl):33S–47S.
12. Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000;108(suppl 4a):73S–78S.
13. Mello C, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996;156:997–1003.
14. Irwin RS, French CL, Curley FJ, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993;104:1511–1517.
15. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123:679–684.
16. Irwin RS. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux Disease: ACCP Chest 2006;129:80–94.
17. Baldi F, Cappiello R, Cavoli C, et al. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily doses of lansoprazole. *World J Gastroenterol*. 2006;12:82–8.
18. Chandra KM, Harding SM. Therapy Insight: treatment of gastroesophageal reflux in adults with chronic cough. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:604–13.
19. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3131–8.
20. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1, suppl):1S–23S.
21. Irwin R, Zawacki JK, Wilson MM, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002;121:1132–1140.
22. Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *The Laryngoscope* 2011;121:1902–9.
23. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged nonspecific cough in children and adults (Intervention review) *Cochrane Database Syst Rev* 2011;19:CD004823.
24. Bastian RW, Vaidya AM, Delsupehe KG. Sensory neuropathic cough: a common and treatable cause of chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:17–21.
25. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583–9.
26. Penzel T, Becker HF, Brandenburg U, et al. Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999;14:1266–1270.
27. Wang TY. Chronic cough and obstructive sleep apnoea in asleep laboratory-based pulmonary practice. *Cough* 2013;9:24.
28. Leggett CL, Gorospe EC, Calvin AD, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Sep 11. pii: S1542-3565(13)01300-1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.043.
29. Kuribayashi S, Kusano M, Kawamura O, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:611–e172.
30. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, et al. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope* 2005;115:2256–61.
31. Joniau S, Bradshaw A, Esterman A, et al. Reflux and laryngitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:686–92.
32. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, et al. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:333–44.
33. Vaezi MF, Hom C. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2013;42:71–91.
34. Strugala VM, Watson MG, Morice AH, et al. Detection of pepsin using a noninvasive lateral flow test for the diagnosis of extra-esophageal reflux-results of a pilot study. *Gut* 2007;56:A212.
35. Vaezi MF, Richter JE, Stasney R, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope*, 2006;116:254–260.
36. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999;115:654–9.
37. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastroesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007;56:1654–64.
38. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091–7.
39. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, et al. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1042–8.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Dr. Daniel Ruiz Romero

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es la condición que se desarrolla cuando el retorno del contenido gástrico o gastroduodenal ocasiona síntomas molestos (pirosis y regurgitación) y/o complicaciones estructurales asociadas (esofagitis, estenosis y esófago de Barrett) que afectan el bienestar y la calidad de vida de los sujetos que la padecen (1).

La prevalencia de esta condición en países occidentales es de 10 a 20% (2); la incidencia es más baja en Asia siendo en promedio de 2.5 a 6.7% (4, 5). La incidencia anual en el mundo occidental es de 0.38 a 0.45% (3). Se sabe que 12 a 20% de la población experimenta pirosis semanalmente. Los síntomas extraesofágicos asociados son laringitis, asma, tos crónica y erosiones dentales (1, 2).

DIAGNÓSTICO BASADO EN SÍNTOMAS Y CUESTIONARIOS

Aunque las guías más recientes del Colegio Americano de Gastroenterología establecen que puede realizarse un diagnóstico presuntivo de ERGE basado sólo en la presencia de uno o ambos síntomas cardinales, pirosis y regurgitación (2), también reconoce que esto tiene algunas limitaciones. Sin embargo, una buena historia clínica y exploración física adecuada continúan siendo determinantes en la evaluación de estos pacientes (10). Se ha estimado que la sensibilidad de ambos síntomas para predecir la presencia de esofagitis erosiva es de 30 a 76% y la especificidad de 62 a 96% (3, 6). También, se ha demostrado que la prevalencia de estos síntomas en pacientes con ERGE que fueron sometidos a endoscopia y/o pH-metría varía entre 75-98% para pirosis y 48-91% para regurgitación, respectivamente (1). Además, los pacientes y, a veces los médicos, no definen ni interrogan correctamente dichos síntomas. Pirosis se define como la sensación retroesternal ardorosa o quemante que asciende hacia el cuello, que empeora después de la ingesta de alimentos o inclinándose hacia adelante y mejora con antiácidos (1,3); en cambio la regurgitación se define como la percepción del retorno sin esfuerzo del contenido gastroduodenal hacia la boca o hipofaringe (1).

Para ayudar a resolver este último problema, existen cuestionarios estructurados para interrogar y detectar correctamente estos síntomas.

Los más utilizados son el cuestionario de Carlsson-Dent y, el más reciente, el cuestionario GERD-Q. Un estudio noruego que incluyó 169 pacientes validó el cuestionario GERD-Q y se encontró que un puntaje igual o mayor a 9 unidades tenía una sensibilidad de 66% y una especificidad de 64% para el diagnóstico de ERGE, con un valor predictivo alto de 81% para esofagitis por reflujo pero un valor predictivo negativo muy bajo de 22% (4).

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ERGE

En el cuadro 1 se muestra las pruebas diagnósticas que actualmente están disponibles para diagnosticar y clasificar a los pacientes con ERGE, evaluar sus complicaciones y a los candidatos a cirugía antirreflujo.

PRUEBA TERAPÉUTICA CON IBP

La prueba terapéutica con inhibidores de bomba de protones suele realizarse en pacientes con síntomas típicos de ERGE, como pirosis y regurgitación, sin signos de alarma. La respuesta terapéutica a la prueba con IBP confirma el diagnóstico; sin embargo, su sensibilidad y especificidad es de 78 y 54%, respectivamente. (2, 3, 4).

Por otro lado en pacientes que presentan dolor torácico, siempre debe descartarse primero una causa de origen cardíaco. Una vez excluida esta condición, podría administrarse IBP a dosis doble hasta por un periodo de 8 semanas. Algunos meta-análisis han mostrado que los pacientes con dolor torácico con evidencia objetiva de ERGE tienen una excelente respuesta a la prueba con IBP.

En base a estos datos, aunque no está estandarizada la dosis o la duración ni se ha definido adecuadamente la respuesta clínica a la misma, por su disponibilidad y simplicidad la prueba terapéutica con IBP apoya el diagnóstico de ERGE en pacientes con síntomas típicos y sin datos de alarma (1).

ESTUDIOS CON BARIO

Los estudios con bario (videofluoroscopia y esofagograma) se utilizaban como herramienta diagnóstica (1, 2, 4), sin embargo su sensibilidad para detectar cambios sugerentes de reflujo es muy baja (26%), y se requiere maniobras provocadoras para incrementarla hasta un 70% (3). La única indicación actual para realizar estos estudios es para abordar aquellos pacientes con síntomas de ERGE que además presentan disfagia, para definir la anatomía esofágica (buscando hernia hiatal) y descartar alguna complicación asociada como anillos o estenosis péptica (2, 3). El consenso mexicano establece que sólo debería realizarse en candidatos a cirugía antirreflujo con hernia hiatal grande y sospecha de esófago corto (1).

ENDOSCOPIA

La indicación primaria para realizar una endoscopia del tubo digestivo alto en pacientes con síntomas de ERGE es la presencia de datos de alarma como pérdida de peso involuntaria, disfagia, odinofagia, anemia, sangrado de tubo digestivo, vómito, dolor torácico y masa epigástrica palpable (1, 2, 6). Además, todo paciente que sea considerado candidato a tratamiento quirúrgico también deberá tener una panendoscopia previa (9).

También se considera que la panendoscopia debe realizarse en aquellos pacientes con síntomas típicos y que además presentan factores de alto riesgo para esófago de Barrett, como género masculino, edad mayor a 50 años, raza caucásica, síntomas crónicos (> 5-10 años de evolución), sobrepeso u obesidad y tabaquismo (1,2).

Los hallazgos endoscópicos sugerentes de reflujo consisten en esofagitis, erosiones, estenosis, úlceras y esófago de Barrett; aunque la sensibilidad es baja para diagnóstico de ERGE la especificidad es alta cuando se encuentran estas lesiones mucosas (3). Sin embargo, en la mayoría de los casos el estudio suele ser normal. Por ello, la importancia de la endoscopia radica en la posibilidad de clasificar a la ERGE en 3 fenotipos: enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), ERGE erosiva (EE) y esófago de Barrett (EB).

En la ERNE, que representa el 60 a 70% de todos los pacientes con síntomas de reflujo en México y en el mundo, la endoscopia es normal. Por otro lado, 20 a 30% de los pacientes presentarán erosiones en la mucosa esofágica y la gravedad de las mismas deberá estadificarse acorde a la clasificación endoscópica de Los Ángeles. Esta clasificación define la gravedad de la esofagitis en 4 grados, de la A a la D (cuadro 2). Sólo un 5 a 10% de todos los pacientes con ERGE en quienes se realiza endoscopia presentarán esófago de Barrett. Aquellos pacientes con ERGE erosiva y con esófago de Barrett ya no requieren mayor evaluación mediante pH-metría, ya que ambos son hallazgos que confirman reflujo gastroesofágico patológico.

BIOPSIAS ESOFÁGICAS

La toma de biopsias esofágicas en pacientes con síntomas de reflujo tienen baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de ERGE del adulto y no se recomienda su uso de manera rutinaria. Las biopsias endoscópicas del esófago proximal y distal deben realizarse en aquellos pacientes con sospecha clínica o hallazgos endoscópicos de esofagitis eosinofílica y para corroborar diagnóstico de esófago de Barrett (1).

Además, hay que recordar que los pacientes con ERGE y aquellos que toman IBP pueden cursar con eosinofilia esofágica. Es por ello que el consenso reciente del Colegio Americano de Gastroenterología para esofagitis eosinofílica sugiere que en aquellos pacientes en que la biopsia esofágica inicial muestre eosinofilia aislada se realice una prueba terapéutica con IBP y se repita una segunda endoscopia con toma de biopsia (8); si la eosinofilia

responde a esta maniobra deberá considerarse eosinofilia asociada a ERGE o IBP y en caso de que no haya mejoría, podría considerarse el diagnóstico de esofagitis eosinofílica en el contexto clínico adecuado.

MANOMETRÍA ESOFÁGICA

La manometría esofágica tiene un valor limitado en el diagnóstico primario de ERGE, ya que ni la presión baja del esfínter esofágico inferior ni la presencia de alguna anomalía motora son suficientemente específicos para hacer este diagnóstico.

Actualmente la indicación para realizar una manometría es la evaluación prequirúrgica en aquellos casos candidatos a funduplicatura, con el objetivo de descartar acalasia o algún trastorno de motor esofágico grave que pudieran contraindicar el procedimiento (2). También puede utilizarse para evaluar a aquellos pacientes con disfagia y con dolor torácico persistente a pesar de un tratamiento empírico adecuado con IBP con el propósito de investigar un trastorno de la motilidad esofágica (1, 3).

PH-METRÍA

La pH-metría ambulatoria, con o sin impedancia, es la única prueba que determina la presencia de exposición anormal al ácido, la frecuencia de los episodios de reflujo y la asociación de sintomática. Realizada mediante catéter transnasal (24 hr) o por la cápsula inalámbrica Bravo (48 h), tiene una sensibilidad de 77–100% y especificidad de 85–100% en sujetos con esofagitis erosiva (2,3); sin embargo su sensibilidad disminuye a 71 % en pacientes con endoscopia normal, aunque ésta puede incrementarse hasta 90% si se realiza junto con impedancia.

El estudio de 48 hrs con cápsula inalámbrica mejora la tolerabilidad de los pacientes al procedimiento y permite mayores periodos de evaluación de hasta 96 h (1). Con esta técnica pueden registrarse con y sin tratamiento antisecretores.

La medición simultánea del pH y la impedancia intraluminal (IIM-pH) permite identificar todos los tipos de reflujo: líquido, gaseosos, mixto, ácido, débilmente ácido o débilmente alcalino. (1,2). La IIM-pH es considerada actualmente como el estándar de oro para la detección de ERGE.

La pH-metría y la IIM-pH funcionan como pruebas diagnósticas confirmatorias de ERGE. Son las pruebas que demuestran si existe o no una asociación de síntomas con los episodios de reflujo, sirve como herramienta de evaluación preoperatoria en aquellos sujetos con ERNE o endoscopia normal (1, 2, 9) y es útil en la evaluación de casos con ERGE refractario o cuando hay duda acerca del diagnóstico.

El consenso mexicano establece que la decisión de realizar la IIM-pH con o sin tratamiento antisecretor debe basarse en la probabilidad preprueba de presentar o no ERGE (1). Así, si la probabilidad preprueba es baja (ausencia de síntomas típicos) el estudio debe realizarse sin que el paciente tome inhibidor de bomba de protones; pero si la probabilidad preprueba es alta es más útil realizar el procedimiento bajo dosis doble de IBP.

OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Es importante mencionar que no se recomienda de rutina la búsqueda de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con síntomas típicos de ERGE (2), a menos que cursen con síntomas de dispepsia. La relación entre ERGE e infección por *H. pylori* continúa siendo un tema controversial, Un meta-análisis de estudios realizados en población asiática (5) demostró que existe una asociación inversa entre la frecuencia de la infección y el desarrollo de síntomas de ERGE y lesiones endoscópicas, lo que sugiere que la erradicación de la infección (especialmente en esta población que tiene una baja prevalencia de ERGE) pudiera ser un factor de riesgo de novo para desarrollar datos de esofagitis. A pesar de ello y debido a la alta prevalencia de la infección en nuestra región, el último consenso latinoamericano sobre manejo de ERGE aún recomienda erradicar la infección en sujetos en quienes se demuestre su presencia (7).

La evidencia sugiere que las técnicas de magnificación en endoscopia (1) como NBI, FICE o técnica de i-SCAN son útiles para identificar esofagitis de cambios mínimos, también llamada esofagitis microscópica, en pacientes con la variedad no erosiva de ERGE. Estos cambios consisten en aumento del número, dilatación y tortuosidad de las asas capilares intrapapilares, microerosiones e incremento de la vascularidad en la unión escamocolumnar; pero sólo el mayor número y dilatación de estas asas capilares parecen ser los mejores predictores que apoyan la presencia de ERGE (11). Sin embargo, el papel de éstas técnicas en el diagnóstico y manejo de esta patología aún no se ha establecido ya que no han sido validadas mediante estudios clínicos (1, 11), y en países como México no se encuentra disponible en todos los centros.

Por otro lado, el Bilitec o determinación esofágica ambulatoria de bilirrubina en 24 hrs, es la prueba más útil para el diagnóstico de reflujo duodenogastroesofágico (RDGE); incluso, grados severos de esofagitis y la presencia de esófago de Barrett son más frecuentes en pacientes que presentan este tipo de reflujo y exposición anormal al ácido. Sin embargo, el papel que juega el RDGE como factor concomitante para la pobre respuesta a IBP en pacientes con reflujo no parece ser importante, por lo que esta prueba sólo se reserva para estudios de investigación (1, 12).

Finalmente, la detección salival de pepsina se ha propuesto como una prueba objetiva para diagnosticar ERGE (12). La pepsina es una enzima proteolítica secretada por las células principales del fondo gástrico en forma

de pepsinógeno y que se activa en el medio ácido. De acuerdo a diversos estudios se ha encontrado que esta prueba tiene una sensibilidad de 89-100% y especificidad de 68-92% para el diagnóstico. Recientemente se ha utilizado un dispositivo de flujo lateral (Peptest-Biomed) para el diagnóstico de reflujo laringofaríngeo. Mediante anticuerpos monoclonales detecta la presencia de pepsina en un tiempo de 5 a 15 minutos, por lo cual puede utilizarse en el consultorio. Tiene una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo todas de 87% con un VPN de 78%; lo anterior sugiere que esta prueba rápida para detectar pepsina salival podría ser una herramienta útil. Sin embargo aún queda por establecer cuál es la utilidad real de esta prueba en el espectro clínico de la ERGE.

Cuadro 1.
Pruebas diagnósticas y su utilidad en ERGE

Prueba	Indicación	Mayor nivel de evidencia	Recomendación
Prueba terapéutica con IBP	Síntomas típicos sin datos de alarma	Meta-análisis	Prueba negativa no descarta ERGE
Trago de bario	Evalúa disfagia; no es diagnóstico de ERGE	Casos y controles	Usar sólo para evaluar complicaciones (estenosis, anillos), esófago corto
Panendoscopia	Datos de alarma, pacientes de alto riesgo para esófago de Barrett	Ensayo clínico controlado	Considerar tempranamente en adultos mayores, aquellos con factores de riesgo para esófago de Barrett, dolor torácico de origen no cardíaco, sin respuesta a prueba con IBP
Biopsia esofágica	Diagnóstico de esófago de Barrett y exclusión de esofagitis eosinofílica	Casos y controles	No es diagnóstica de ERGE
Manometría esofágica	Evaluación preoperatoria de candidatos a cirugía antirreflujo	Observacional	No es diagnóstica de ERGE; descartar acalasia y trastornos motores graves
Medición de pH e impedancia esofágicas de 24 h	ERGE refractaria, síntomas extraesofágicos, evaluación preoperatoria en ERGE no erosiva	Observacional	Correlaciona síntomas con reflujo, detecta exposición anormal al ácido y la frecuencia de episodios de reflujo

MODIFICADO de Katz PO, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 308-328.

Cuadro 2.
Clasificación endoscópica de Los Ángeles (gravedad de la esofagitis)

GRADO A	Una o más erosiones menores de 5 mm y que no se extienden entre dos pliegues
GRADO B	Una o más erosiones mayores de 5 mm que no se extienden entre dos pliegues
GRADO C	Una o más erosiones que se extienden entre dos pliegues, pero que afectan menos del 75% de la circunferencia esofágica
GRADO D	Una o más erosiones que se extienden entre dos pliegues y que afectan más del 75% de la circunferencia esofágica

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huerta-Iga FM, et al. Consenso Mexicano de Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Parte I. Revista de Gastroenterología de México 2012; 77 (4): 193-213.
2. Katz PO, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 308-328.
3. Lacy BE, et al. The Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. The American Journal of Medicine 2010; 123: 583-592.
4. Vakil N. The initial diagnosis of GERD. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2013; 27: 365-371.
5. Xie T, et al. Meta-analysis: eradication of Helicobacter pylori infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25: 1195-1205.
6. American Gastroenterological Association Institute. Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology 2008; 135:1392-1413.
7. Cohen H, et al. Latin American Consensus on Gastroesophageal Reflux Disease: An Update on Therapy. Gastroenterol Hepatol 2010; 33 (2): 135-147.
8. Dellon ES, et al. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol 2013; 108: 679-692.
9. Huerta-Iga FM, et al. Consenso Mexicano de Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Parte II. Revista de Gastroenterología de México 2013; 78 (4): 231-239.
10. Kahrilas PJ, et al. Esophageal disorders. Am J Gastroenterol 2010; 105: 747-756.
11. Sharma P, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2007; 133: 454-464.
12. Ates F, et al. Approach to the patient with presumed extraesophageal GERD. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2013; 27: 415-431.

MANEJO DEL ESÓFAGO DE BARRETT: ESCRUTINIO, VIGILANCIA, ABLACIÓN

Dr. Ignacio Guerrero

El Esófago de Barrett es una condición adquirida en la cual el epitelio escamoso esofágico normal es reemplazado por un epitelio columnar con células caliciformes denominado metaplasia intestinal especializada (MIE).¹

La importancia clínica del Esófago de Barrett (EB) radica en su potencial pre-neoplásico y en el riesgo de transformación cancerosa (adenocarcinoma esofágico) que se ha estimado cuarenta veces mayor que el de la población general.²

Siendo el adenocarcinoma esofágico (ACE) la neoplasia maligna con la incidencia más rápida de crecimiento en las últimas 3 décadas en el mundo occidental y con pobre pronóstico cuando se diagnostica después de presentarse los síntomas (sobrevida menor del 20% a los 5 años).³

La prevalencia del EB en la población es incierta debido a que para su diagnóstico se requiere la realización de una endoscopia alta. Los estudios llevados a cabo con el objetivo de conocerla han estimado que es de 1%, predominando en personas mayores de 60 años, de raza blanca y sexo masculino.⁴

El riesgo absoluto anual de progresión a ACE sigue siendo un tema a debatir, sin embargo, actualmente se acepta que el riesgo de progresión es 0.5% por año.⁵

PATOGÉNESIS

La importancia de conocer las consideraciones etiopatogénicas que se mencionaran a continuación radica en que al suprimirlas o evitarlas se podría, al menos teóricamente, impedir el desarrollo del EB o al menos disminuir su extensión, evitando que progrese hacia su transformación maligna, e inclusive lograr su regresión.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Es uno de los mayores factores de riesgo para el EB.^{6,7} Los pacientes con EB tienen reflujo más severo (mayor tiempo de pH menor de 4 en el esófago distal en monitoreo ambulatorio de pH), menor tono del esfínter esofágico inferior y

hernias hiatales más grandes que aquellos pacientes con enfermedad por reflujo erosiva y no erosiva.^{2,8,9}

También el reflujo no ácido ha sido implicado en la patogénesis del EB sobre todo cuando se encuentra reflujo biliar.¹⁰ Se ha demostrado que en pacientes con anemia perniciosa, así como en portadores de gastrectomía total, ambas situaciones con aclorhidria, puede aparecer metaplasia intestinal.¹¹ Esta idea es apoyada por el hallazgo de que la cantidad de bilis refluida (reflujo duodeno-gastro-esofágico) que presentan algunos pacientes con EB es significativamente mayor que en sujetos normales e incluso en pacientes con esofagitis por reflujo, pero sin metaplasia.¹²⁻¹⁴

OBESIDAD

El elevado índice de masa corporal (IMC) se ha asociado como factor de riesgo para enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) pero no al desarrollo de EB.¹⁵

Hay 2 estudios epidemiológicos que reportan la asociación de un aumento de la circunferencia de la cintura y el radio cintura-cadera y EB, independientemente de IMC.¹⁶

También la medición por TAC de la grasa visceral ha demostrado ser un factor de riesgo para EB independientemente de IMC.¹⁸ Por lo que la distribución de la grasa, más que la cantidad puede ser un factor en la patogénesis del EB. Por lo que la obesidad central puede explicar la fuerte predilección masculina y la raza blanca.

La obesidad central tiene 2 mecanismos por los cuales se asocia a EB:

- Incrementa la presión intra-abdominal e intragástrica lo que produce disrupción de la unión esofagogástrica y aumentó del reflujo.¹⁹
- Las adipocinas y las citoquinas proinflamatorias producidas por la grasa visceral pueden contribuir al daño esofágico y a la posterior metaplasia.^{20,21}

HISTORIA FAMILIAR DE EB

Una pequeña proporción de pacientes con EB (7%) tienen el antecedente de historia familiar de EB o ACE en parientes de primer y segundo grado.²² Esta asociación se encontró de manera independiente al IMC, historia de reflujo y tabaco.²³ Por lo que se ha sugerido la posible existencia de alguna alteración genética que predisponga al desarrollo de EB en algunos casos.

Existen otros factores de riesgo para el desarrollo de EB, como el tabaquismo y el alcoholismo. El riesgo es de tres veces mayor para cada uno de ellos por separado.²⁴

El *Helicobacter pylori* puede colonizar el epitelio metaplásico, sin embargo, no existe actualmente ninguna evidencia de que éste sea un factor de riesgo.^{25,26} Incluso se han reportado estudios de casos y controles que informan sobre una relación negativa entre la presencia de la infección por *Helicobacter pylori* y el EB, particularmente cuando la infección es por cepas Cag A-positivas.^{27,28} El EB puede aparecer por diferenciación del epitelio esofágico escamoso estratificado a epitelio cilíndrico simple con células caliciformes después de ser expuesto a reflujo gastroesofágico o por la migración y diferenciación de celulares pluripotenciales bajo la influencia del contenido del reflujo.²⁹

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico deben cumplirse 2 criterios, de acuerdo a lo establecido por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)³⁰:

- **Endoscópico:** la observación endoscópica del desplazamiento de la unión escamo-columnar en sentido proximal en el esófago distal. Endoscópicamente el epitelio columnar es de color rojizo y posee aspecto aterciopelado en contraste con el epitelio escamoso que es de coloración blanquecina y brillante. La yuxtaposición de ambos epitelios constituye la unión escamo-columnar que es la llamada línea Z. La unión esofagogástrica (UEG) es una línea imaginaria donde anatómicamente termina el esófago y comienza el estómago. Desde un punto de vista práctico se le puede definir en el nivel más proximal donde comienzan los pliegues gástricos. De esta manera, cuando la unión escamo-columnar migra en sentido proximal y no coincide con la UEG queda un segmento entre ambas de epitelio columnar a nivel esofágico.
- **Histológico:** estudio anatomopatológico de las biopsias obtenidas de este segmento. Donde se observe la existencia de epitelio intestinal especializado con presencia de células caliciformes (ausentes en los epitelios esofágicos y gástricos). Para aumentar la sensibilidad diagnóstica se recomienda tomar múltiples biopsias, ya que el epitelio intestinal no se distribuye uniformemente. El grupo de trabajo de la AGA recomienda tomar biopsias de los 4 cuadrantes, iniciándose a la altura del borde proximal de los pliegues gástricos y ascendiendo cada 2 cm hasta la unión escamocolumnar.³¹

CROMOENDOSCOPIA

De las más empleadas ante la sospecha de EB son: azul de metileno, lugol, índigo carmín y ácido acético

El azul de metileno se absorbe por el epitelio del intestino delgado pero no por la mucosa gástrica ni por el epitelio escamoso. Por lo tanto sólo tiñen las zonas que contienen metaplasia intestinal especializada.³¹ Un meta-análisis reciente de 9 estudios mostró que no hay diferencia al detectar metaplasia intestinal comparado con las técnicas de imagen estándar.³²

El índigo carmín es un método de contraste que se deposita en las irregularidades de la mucosa, mejorando la observación de aquellas muy pequeñas. No ha demostrado ser superior a la endoscopia de alta definición para facilitar la identificación de lesiones displásicas, aunque no se ha evaluado frente a endoscopios convencionales.³³

Actualmente la cromoendoscopia no es usada de manera rutinaria.³⁴

Otra técnica que se ha estudiado es la imagen de banda estrecha, narrow band imaging (NBI). Esta técnica usa filtros ópticos de banda estrecha, lo que disminuye el espectro de luz, iluminando la mucosa de color azul y verde, lo que destaca los patrones vasculares y de la mucosa. Esta técnica también destaca la diferencia entre el epitelio escamoso y el columnar.

En la toma de biopsias dirigidas con NBI se encontró más displasia que en las tomadas por métodos endoscópicos estándar (57% Vs 43% respectivamente).³⁵ Otros estudios han encontrado una utilidad menor. En un estudio cruzado donde comparaban cromoendoscopia vs NBI, se mostró que las 2 técnicas tienen rangos iguales para detectar displasia de alto grado y neoplasia temprana. Pero ninguna técnica fue encontrada superior a la endoscopia estándar de luz blanca.³⁵

Se han estudiado extensamente algunas otras técnicas de imagen endoscópica avanzada como la endomicroscopia láser confocal y la autofluorescencia, pero su éxito más allá de la endoscopia de alta resolución con luz blanca no ha sido suficiente como para recomendarlos en el uso rutinario.³⁶

CLASIFICACIONES ENDOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS

Desde el punto de vista endoscópico y de acuerdo a cómo se despliega el epitelio columnar en el esófago distal se puede clasificar como:

- Circunferencial: es el más convencional y se caracteriza como una capa continua de epitelio columnar desde la línea Z hasta la UEG. Hay 2 tipos según la longitud del segmento de epitelio columnar que recubre el epitelio escamoso; EB de segmento corto (menor de 3 cm de largo) y EB de segmento largo (mayor o igual a 3 cm).³⁶
- Formando lengüetas: el ascenso del epitelio columnar hacia el esófago se realiza de manera irregular, con forma de dedos.
- Islotes de mucosa columnar, la cual es mucho menos frecuente

Con el objetivo de estandarizar los criterios endoscópicos se utilizan los criterios de Praga, la cual tiene 2 criterios principales: C y M; donde la C se refiere a la longitud del epitelio metaplásico circunferencial y la M a la extensión máxima.³⁷

En cuanto a la clasificación histológica, hay acuerdo unánime en que la displasia epitelial es el estándar de oro, que mejor indica el riesgo de desarrollar

cáncer y por lo tanto determina el seguimiento de los pacientes con EB.

Se basa en criterios citológicos y de arquitectura y según la clasificación de Viena, la neoplasia epitelial esofágica se puede dividir en 5 categorías:

1. Negativo para displasia
2. Indefinido para displasia
3. Neoplasia intraepitelial de bajo grado
4. Neoplasia intraepitelial de alto grado
5. Neoplasia epitelial invasiva (5.1 carcinoma invasivo intramucoso, 5.2 carcinoma invasivo submucoso).³⁸

La categoría de indefinido para displasia indica diagnóstico dudoso entre alteraciones regenerativas o reactivas y una verdadera neoplasia. Por lo que en estos casos es apropiado repetir la biopsia después de controlar el proceso inflamatorio con inhibidores de la secreción ácida.

Cuando se hace el diagnóstico de neoplasia intraepitelial de alto grado debe hacerse la confirmación diagnóstica por un segundopatólogo experimentado, ya que algunos tratamientos indicados en estos casos, tienen una alta morbi-mortalidad.^{39,40}

Además, cuando la displasia de alto grado se presenta en el epitelio de Barrett existe probabilidad de un 10- 50% de que otros sectores del epitelio metaplásico presenten focos de adenocarcinoma invasor que no fueron detectados por error de muestreo al tomar las biopsias.²

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del EB son controlar los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en caso de estar presente, evitar la progresión hacia el adenocarcinoma y realizar el tratamiento de la displasia.

1. Tratamiento antirreflujo

a) Tratamiento médico: existe alguna evidencia sobre la posibilidad de que haya regresión del EB y por lo tanto que haya una disminución en el desarrollo de adenocarcinoma, sin embargo, los resultados de los estudios son contradictorios y no existe evidencia clínica contundente que apoye que la supresión de ácido prevenga el desarrollo de adenocarcinoma en individuos con EB.

El tratamiento antirreflujo en los pacientes con EB es similar al de los pacientes con reflujo sin EB, siendo sus objetivos controlar los síntomas y mantener la mucosa esofágica sin esofagitis. Los fármacos recomendados son inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Las dosis empleadas suelen ser superiores, ya que el EB se asocia frecuentemente a una gran exposición ácida y la meta es eliminar la secreción ácida, no reducirla.

b) Tratamiento quirúrgico: se realizan funduplicaturas con la intención de suprimir el reflujo gastroesofágico. Sin embargo los pacientes deben continuar con un programa de vigilancia endoscópica después de la cirugía anti-reflujo, no solo por la falta de evidencia de que regrese el EB sino, sobre todo, porque aun regenerándose parcialmente la mucosa esofágica, puede persistir el riesgo de malignización en el área metaplásica que subsiste.⁴¹⁻⁴⁴

Debe valorarse la posibilidad de hacer una cirugía antirreflujo en aquellos pacientes que tienen mal control de los episodios de regurgitaciones o presentan manifestaciones extraesofágicas que no pueden ser controladas adecuadamente con tratamiento médico, o en aquellos con buena respuesta a la terapia antisecretora pero que no desean continuar con ella, teniendo presente que el objetivo primordial es el control sintomático y no el de disminuir la progresión a adenocarcinoma.

2. Técnicas de resección y ablativas de la mucosa metaplásica y displásica

La finalidad de estas técnicas es la resección o destrucción del epitelio de Barrett. Está reservada para aquellos casos en que existe un elevado riesgo de progresión a adenocarcinoma como es la presencia de displasia de alto grado, donde el riesgo de evolucionar a cáncer puede ser de aproximadamente el 50%. Las guías actuales no recomiendan terapia ablativa para EB sin displasia.³⁶

Resección endoscópica de la mucosa (EMR): La ventaja que ofrece frente a las técnicas ablativas es que el tejido resecado puede ser examinado y por lo tanto se puede determinar el tipo y la extensión de la lesión y conocer si se realizó una resección completa de la misma. Cuando se compara con la esofagectomía para el manejo de la displasia de alto grado, la evidencia disponible sugiere que tienen similar eficacia, pero con menor tasa de complicaciones y morbimortalidad.

Cuando se realiza la disección endoscópica submucosa es técnicamente muy compleja y se asocia a complicaciones importantes como perforación, especialmente en el inicio de la curva de aprendizaje. Por lo tanto, debe realizarse con un entrenamiento adecuado e idealmente con supervisión de expertos.^{45,49}

Las terapias ablativas se implementan como una alternativa terapéutica al tratamiento quirúrgico en pacientes portadores de EB con displasia de alto grado o carcinoma intramucoso. Y se definen como técnicas térmicas o fotodinámicas que retiran o producen remoción de un tejido o parte de él. Las más utilizadas son la terapia fotodinámica (PDT) y la coagulación con gas

argón (APC). Y recientemente se ha incorporado la radiofrecuencia.

El problema con las terapias ablativas es que pueden quedar zonas de epitelio metaplásico por debajo del epitelio escamoso regenerado con la posibilidad de evolucionar a un adenocarcinoma. Es por ello que no se le debe de considerar, por lo menos por ahora, como de primera línea para el tratamiento de la displasia de alto grado.

La recomendación es hacer ablación del tejido residual después de realizar la mucosectomía endoscópica focal para disminuir la incidencia de recurrencia de la neoplasia.^{46,47}

La indicación de realizar esofagectomía, mucosectomía o terapias ablativas, va a depender de la experiencia de cada centro, de la posibilidad de acceder a ellas y de la decisión de los pacientes luego de conocer los beneficios y consecuencias de cada una de ellas.

VIGILANCIA DEL EB

El EB aumenta unas 40 veces el riesgo de que se desarrolle un adenocarcinoma esofágico pero, a pesar de ello, se debe tener presente que la malignización del EB solo parece ocurrir en el 4-5% de estos pacientes, falleciendo la gran mayoría de quienes presentan EB por causas no relacionadas con el adenocarcinoma esofágico, siendo la causa más frecuente de muerte secundaria a enfermedades cardiovasculares.³ Otro aspecto a tener en cuenta es que hasta un 40% de quienes presentan EB no manifiestan síntomas.

Recomendaciones actuales para la vigilancia de pacientes con eb, determinado por el grado de displasia

	AGA ³⁶	ASGE ⁵⁵	ACG ⁵⁶	BSG ⁵⁷
Sin displasia	Endoscopia en un año y si no hay displasia, repetir en 5 años	2 endoscopías consecutivas en un año y seguimiento con endoscopia cada 3 años	2 endoscopías con toma de biopsia en un año y seguimiento con endoscopia cada 3 años	Vigilancia cada 2 años
Displasia de bajo grado	Endoscopia en un año y re-examinar cada año si el diagnóstico es confirmado por 2 patólogos	Seguimiento después de 6 meses tomando múltiples biopsias del área con displasia, con vigilancia cada 12 meses si persiste la displasia	2 evaluaciones endoscópicas en 6 meses y seguimiento cada año hasta que desaparezca la displasia en 2 endoscopías consecutivas	Toma de biopsias de manera extensa después de dar tratamiento supresor de ácido por 8-12 semanas Vigilancia cada 6 meses si persiste la displasia, seguimiento cada 2-3 años después de 2 endoscopías consecutivas sin displasia
Displasia de alto grado	Diagnóstico debe ser confirmado por 2 patólogos Los pacientes deben ser tratados con esofagectomía o terapia endoscópica; seguimiento cada 3 meses sin no se realiza algún tratamiento	El diagnóstico debe ser confirmado por un patólogo Los candidatos a cirugía deben de ser operados o tener terapia endoscópica. Si no reciben tratamiento se deberá hacer vigilancia cada 3 meses. Después de un año que no se identifique malignidad, los periodos de vigilancia pueden ser alargados	Repetir la endoscopia en 3 meses y tener confirmación histopatológica Seguimiento con EMR en cualquier irregularidad de la mucosa y posteriormente vigilancia cada 3 meses si no se hace ninguna intervención (esofagectomía vs ablación endoscópica)	Confirmación por 2 patólogos, se recomienda la esofagectomía si persisten los cambios después de tratamiento supresor de ácido intensivo, si no es candidato a cirugía se recomienda terapia endoscópica

Acg: American College Of Gastroenterology, Asge:american Society Of Gastrointestinal Endoscopy, Bsg: British Society Of Gastroenterology

La conducta a adoptar debe ser individualizada en función de las características y deseo del paciente, de la disponibilidad de recursos y de la experiencia de cada centro.

ESCRUTINIO DEL EB

Actualmente no existe evidencia científica definitiva que apoye la realización de una endoscopia a pacientes que poseen un riesgo mayor para presentar EB ya que no reduciría la mortalidad por adenocarcinoma esofágico ni sería costo-efectiva. Es por esto que ASGE y la AGA actualmente no lo recomiendan de manera generalizada.

Pero el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) recomienda en las guías de práctica clínica la realización de una endoscopia para la detección precoz de EB en aquellos pacientes que presentan síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico de larga evolución. Así como en el Consenso Latinoamericano de ERGE recomiendan la realización de una endoscopia a aquellos pacientes que presenten un ERGE de más de 5 años de evolución.⁵²

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Parra Blanco A, Bracho Mosquera VE. Esófago de Barrett. Manual de tratamiento de enfermedades digestivas. Asociación Española de Gastroenterología, 2006.
- Raj A, Jankowski J. Acid suppression and chemoprevention in Barrett oesophagus. Dig Dis 2004;22:171-180.
- Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(2):142-146.
- Cameron AJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. Dis Esoph 2002;15:106-108.
- Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2008;168(3):237-249.
- Eisen GM, Sandler RS, Murray S, et al. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 1997; 92(1):27-31.
- Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. J Clin Gastroenterol. 2001; 33(4):306-309.
- Dahms RB, Rothstein FC. Barrett's esophagus in children: a consequence of chronic gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1984;86:318-323.
- Borrie J, Golwater L. Columnar cell-lined esophagus: assessment of etiology and treatment. A 22 years experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1976;71:825-834.
- Song S, Guha S, Liu K, et al. COX-2 induction by unconjugated bile acids involves reactive oxygen species-mediated signalling pathways in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gut. 2007; 56(11):1512-1521.
- Meyer M, Vollmar F, Barr W. Barrett's esophagus following total gastrectomy. Endoscopy 1979;2:121-126.
- Salis GB, Chiocca JC, Garcia A, Mazzadi S. Epitelio de Barrett: revisión clínica. Acta Gastroenterol Latinoam 2000;30:127-139.
- Kauer WK, Peters JH, De Meester TR, Ireland AP. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. Ann Surg 1995;222:525-531.
- Vaezi MF, Richter JE. GERD, DGER or both in Barrett's esophagus? Gastroenterology 1996;111:1192-1199.
- Cook MB, Greenwood DC, Hardie LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of increasing adiposity on Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2008; 103(2):292-300.
- Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, et al. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2007; 133(2):403-411.
- Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2007; 133(1):34-41.
- El-Serag HB, Kvapil P, Hacken-Bitar J, et al. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2005; 100(10):2151-2156.
- Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. Gastroenterology. 2006; 130(3):639-649.
- Steffen A, Schulze MB, Pischon T, et al. Anthropometry and esophageal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18(7):2079-2089.
- Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17(2):352-358.
- Chak A, Lee T, Kinnard MF, et al. Familial aggregation of Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, and esophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. Gut. 2002;51(3):323-328.
- Chak A, Chen Y, Vengoechea J, et al. Variation in Age at Cancer Diagnosis in Familial versus Nonfamilial Barrett's Esophagus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21(2):376-383.

24. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agréus L. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825-1831.
25. Henihan RD, Stuart RC, Nolan N, Gorey TF, Hennessy TP, O'Morain CA. Barrett's esophagus and the presence of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:542-546.
26. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Junghard O, Stolte M. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD Study. *Gut* 2005;54:746-751.
27. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut* 2008;57:727-733.
28. Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT, Watson RG, Ferguson HR, Bamford KB, Ghazy A, McCarron P, McGuigan J, Reynolds JV, Comber H, Murray LJ. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR case-control study. *Gut* 2008;57:734-739.
29. Souza RF. The role of acid and bile reflux in oesophagitis and Barrett's metaplasia. *Biochem Soc Trans*. 2010;38(2):348-352.
30. Sharma P, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, Cameron A, Corley D, Falk G, Goldblum J, Hunter J, Jankowski J, Lundell L, Reid B, Shaheen NJ, Sonnenberg A, Wang K, Weinstein W. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-330.
31. Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, Sivak MB. Methylene-blue directed biopsies improved detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:560-568.
32. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(6):1021-1028.
33. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, Krishnadath KK, Ten Kate FJ, Fockens P, Bergman JJ. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005;37:929-936.
34. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American gastroenterological association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):e18-e52.
35. Wolfsen HC, Crook JE, Krishna M, et al. Prospective, controlled tandem endoscopy study of narrow band imaging for dysplasia detection in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2008;135(1):24-31.
36. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus: the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1033-1036.
37. Prateek S. The current approach to Barrett's esophagus and dysplasia. *WGN* 2006;11:10-11.
38. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.
39. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3383-3387.
40. Hulscher JB, Haringsma J, Benraad J, Offerhaus GJ, Ten Kate FJ, Baak JP, Tytgat GN, van Lanschot JJ. Barrett Advisory Committee. Comprehensive Cancer Centre Amsterdam Barrett Advisory Committee: first results. *Neth J Med* 2001;58:3-8.
41. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, Deschamps C, Pairolero PC, Pairolero PC. Barrett's esophagus: does and antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1135-1140.
42. Sagar PM, Ackroyd R, Hosie KB, Patterson JE, Stoddard CJ, Kingsnorth AN. Regression and progression of Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Br J Surg* 1995;82:806-810.
43. Gossner L, May A, Stolte M, Seitz G, Hahn EG, Ell C. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999;49:8-12.
44. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux disease and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121:1286-1293.
45. Probst A, Golger D, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:149-155.
46. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, et al. Stepwise radical endoscopic resection is effective for complete removal of Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1449-1457.
47. Conio M, Repici A, Cestari R, et al. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an Italian experience. *World J Gastroenterol*. 2005;11(42):6650-6655.
48. Wright TA, Gray MR, Morris AI, Gilmore IT, Ellis A, Smart HL, Myskow M, Nash J, Donnelly RJ, Kingsnorth AN. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996;39:574-579.
49. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(4):570-580.
50. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):788-797.
51. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Gut*. 2006;55(4):442.
52. Cohen H, Tomasso G, Luisa Cafferata M, Zapata C, Sharma P, Armstrong D, Moraes-Filho JP, Blasco C, Corti R, Estape G, Leite Luna L, Ortuño R, Sakai P, Salis G, Taillard D, Trakal E, Valdovinos M, Vergara M, González O. An evidence-based, Latin-American consensus on gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:349-368.

GERD TREATMENT – STEP BY STEP

Ronnie Fass, MD
Carla Maradey-Romero, MD

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is the most common outpatient gastroenterological diagnosis in the USA, with a prevalence rate of 10-20% and an annual incidence of 0.38-0.45% in the Western world (1). In the USA, 20% of the adult population experiences GERD-related symptoms weekly (2) and 7% daily (3). GERD significantly reduces health-related quality of life and imposes a marked economic burden on the healthcare system (4). In some patients, chronic acid reflux from GERD leads to erosion of the esophageal tissue and other complications.

Acid suppression, most notably with proton pump inhibitors (PPIs), is currently the mainstay of therapy for GERD. Introduction of the PPI class revolutionized the management of GERD. However, resolution of esophageal mucosal inflammation seems to be much more predictable than resolution of symptoms in patients with GERD who receive PPI treatment. Consequently, failure of PPI treatment to resolve GERD-related symptoms has become the most common presentation of GERD in gastroenterological practice in the last decade. Furthermore, GERD is a chronic relapsing disorder, and thus long-term maintenance therapy with antireflux medication is typically needed. However, none of the currently available medications for GERD provides long-term cure of the disorder. Furthermore, pharmacological intervention in GERD has focused primarily on reducing acid reflux rather than targeting the direct causes of the disorder, such as transient lower esophageal sphincter relaxation (TLESR).

It has been estimated that between 10 and 40% of Gastroesophageal reflux disease (GERD) patients fail to respond symptomatically, either partially or completely, to a standard dose proton pump inhibitor (PPI) (5). During a period of only 7 years (1997-2004), there was an almost 50% increase in the usage of at least double-dose PPI in GERD patients (6). In a recent US survey enrolling 617 GERD patients taking PPIs, 71% used PPIs once a day, 22.2% twice a day, and 6.8% more than twice a day or on as-needed basis (7). Approximately 42.1% of all patients supplemented their prescription PPI

with other antireflux regimens, including over-the-counter antacids and histamine-2 receptor antagonists (H2RAs). While over 85% of the patients still experienced GERD-related symptoms, 72.8% of them were satisfied or very satisfied with their PPI treatment (7). A survey by the American Gastroenterological Association in patients with GERD revealed that 38% reported incomplete response to PPI treatment (8). Most of the nonresponders supplemented their PPI therapy with other antireflux regimens, primarily over-the-counter antacids.

In the 2000 Gallup Study of Consumers' Use of Stomach Relief Products, 36% of the patients reported taking nonprescription medication in addition to a prescription medication for GERD (6). Of those, 56% stated that they use their prescription medication daily but still need to supplement it with nonprescription medication for breakthrough symptoms. Interestingly, 28% stated that only the combination of prescription and nonprescription medications relieves their symptoms, and 24% reported that prescription medication works better in the long run but nonprescription medication is faster acting.

Failure of PPI treatment to resolve GERD-related symptoms has become the most common presentation of GERD in gastrointestinal practice (5). Commonly, physicians will escalate the PPI dose in GERD nonresponders many times beyond any added efficacy (three or more times a day).

While cost analysis of PPI failure has yet to be carried out, it is likely an expensive clinical problem because of repeated utilization of healthcare resources such as clinic visits, diagnostic tests, and prescription medications (6).

Most GERD patients who are unresponsive to a PPI originate from the nonerosive reflux disease (NERD) and functional heartburn groups, primarily because of the relatively large size of each group among the patient population with heartburn (up to 70%) and low response rate to PPIs once daily (pooled symptomatic response rate to PPIs once daily at 4 week is only 37% for patients with NERD) (9, 10). In contrast, patients with erosive esophagitis account for only 30-40% of the GERD population, and their symptom response rate is significantly greater than what has been reported for patients with NERD (pooled symptomatic response rate to PPIs once daily at 4 weeks is 56%) (9).

STEP 1: TREATMENT OF SYMPTOMS

Antacids have been around for a long period of time and have remained very popular among consumers of over-the-counter (OTC) medications.

They are primarily used as needed (on demand) for episodic heartburn, commonly postprandial (following a meal). Antacids are basic compounds composed of different combinations of acid-neutralizing agents such as alu-

minum and magnesium hydroxide, calcium carbonate, sodium citrate and sodium bicarbonate. They provide rapid but transient symptom relief and do not contribute to healing of erosive esophagitis (EE) or prevention of GERD complications (11, 12). Side effects are dose-related and were noted more frequently in the past when these drugs were used extensively in the treatment of peptic ulcer disease. In general, magnesium-containing antacids cause diarrhea and aluminum-containing antacids can cause constipations.

Alginate-based formulations have been used for the symptomatic treatment of heartburn for decades under various brand names including Gaviscon. Alginate-based formulations usually contain sodium or potassium bicarbonate. In the presence of gastric acid, a foamy raft is created above the gastric contents. The alginate raft can preferentially move into the esophagus in place or ahead of acidic gastric contents during reflux episodes or alternatively can physically prevent reflux of gastric contents into the esophagus (13).

The introduction of PPIs in the early 1990s revolutionized the treatment of acid-related disorders, and they are currently considered the best therapeutic option for GERD (14). PPIs (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole and dexlansprazole) are the most potent gastric acid suppressants because of their ability to inhibit the proton pump H⁺, K⁺-ATPase, which is the final common pathway of gastric acid secretion. They suppress nocturnal, daytime and food-stimulated gastric acid secretion (15). Because of their profound and sustained acid inhibition, PPIs are now the most successful antisecretory agents in terms of symptom relief and mucosal healing (16, 17). In addition, PPIs provide better symptom resolution and healing of the esophageal mucosa compared with H₂RAs (16). The main impact of PPIs has been on advanced EE, complications of GERD, such as peptic stricture, and atypical manifestations of GERD. In Barrett's esophagus, high PPI doses have been successful in controlling symptoms, but fail to control acidic reflux in more than a quarter of subjects.

A recent Cochrane review examined 134 therapeutic trials that included 36,978 patients with EE and concluded that PPIs exhibit a better healing effect and faster symptom relief than H₂RAs, which in turn were better than placebo (18). No major difference in efficacy among the currently available PPIs was demonstrated. In NERD patients, PPIs provide a more modest therapeutic gain compared with their effect on patients with EE (9). In a systematic review, the therapeutic gain for standard-dose PPI in relieving heartburn symptoms compared with placebo ranged from 30% to 35% for sufficient heartburn control and from 25% to 30% for complete heartburn control. Pooled response rates to PPIs once daily were significantly higher after 4 weeks of treatment for patients with EE compared with NERD (56% vs 37%).

PPIs have completely changed the face of GERD and refractory GERD has become the main presentation of the disorder in clinical practice. Specifically, approximately 10-15% of patients with EE fail to achieve complete

healing after 8 weeks of treatment. This subset of patients usually demonstrated moderate to severe disease (Los Angeles grades C and D) and comprises approximately 25-30% of all EE patients (16). Moreover, even when continuing the initial healing dose as maintenance treatment for a period of 6 months, 15-23% of patients with Los Angeles grade A or B and 24-41% with grade C or D relapse while on treatment. In addition, up to 40% of NERD patients remain symptomatic while on standard dose (one daily) PPI therapy (19). Treatment of extraesophageal manifestations of GERD with a PPI has also been relatively disappointing and in many trials the drug was not better than placebo in improving or relieving symptoms (20). Important shortcomings of PPIs include a lack of effective control of postprandial heartburn in patients taking the drug on demand, symptom control during sleep for both EE and NERD patients, acid control in Barrett's esophagus patients, and a dependence on food consumption for maximal efficacy.

Lifestyle modifications should be considered in all patients with GERD. Heavy meals, exercise, increased alcohol consumption, and other daily activities might lead to or exacerbate symptoms in patients with NERD (21). Consequently, it is important to recommend avoidance of specific lifestyle activities that have been identified by patients or physicians as triggering GERD-related symptoms (22). In addition, weight loss, elevation of the head of the bed, and avoiding food consumption at least 3 hours before bedtime have been shown to improve symptoms in GERD patients (23).

All patients who report lack or partial response to PPI should be queried about compliance, adherence, and lifestyle modifications prior initiating any diagnostic or therapeutic intervention (24). Clinicians should also re-assess the need for PPI treatment.

Poor compliance with PPI treatment is not uncommon among GERD patients. Compliance should be assessed in all GERD patients who report PPI failure, particularly prior to ordering any evaluative test. Unfortunately, a subset of patients may not disclose that they are poorly compliant during clinic visit. The treating physician should repeatedly emphasize the need to consume PPI on a daily basis. In addition, physicians can ensure proper compliance with the prescribed PPI through patient education about GERD and the value of compliance with treatment (25).

Patients also need to be evaluated for proper timing of PPI consumption. It has been demonstrated that timing of PPI consumption is critical for maximum efficacy of the medication. PPIs should be taken 30 minutes prior to a meal. In one study, the authors demonstrated that only 46% of the refractory GERD patients were dosing their PPI optimally (26). Of those who dosed sub optimally, 39% consumed their PPI at bedtime and 4% as needed. In a 2000 Gallup survey, consumption of antireflux medications prior to going to bed was reported by 52% of the subjects (6). Thus, physicians need to educate GERD patients, especially those who report refractory GERD, on how to dose their PPI optimally.

Table 1 summarizes Step 1

STEP 2: FAILURE OF PPI ONCE DAILY

For patients who failed PPI once a day, there are four potential therapeutic strategies that could be utilized in clinical practice. These include switching to another PPI, splitting the PPI dose, adding another anti-reflux modality to PPI or doubling the PPI dose. Doubling the PPI dose is by far the most common therapeutic strategy that is currently used by practicing physicians when managing patients who failed PPI once daily. This therapeutic modality has also been endorsed by the 2008 American Gastroenterological Association guidelines for GERD (27). In addition, the Cochrane review demonstrated that doubling the PPI dose is associated with greater healing rates of erosive esophagitis with the number needed to treat of 25. However, thus far, there are no randomized controlled trials (RCTs) that demonstrated the superiority of twice daily PPI dose over once daily PPI in improving symptoms of patients with persistent GERD symptoms. Moreover, there is no clear dose-response relationship for heartburn resolution in patients with NERD (18).

Switching to another PPI is an attractive therapeutic strategy that could be utilized in the management of patients who failed PPI once daily. In one study, patients who failed lansoprazole 30 mg once daily were randomized to either double-dose lansoprazole or 40 mg once daily esomeprazole. Single-dose esomeprazole was as effective as double-dose lansoprazole in the percentage of heartburn-free days as well as symptom score for heartburn, acid regurgitation, and epigastric pain (28). Conceivably, physicians may switch a nonresponders patient to another PPI and then if there is no improvement to embark on a double dose PPI treatment. Switching treatment to different brands of PPI have not been studied but may be attractive if exposure to high dose PPI is not desired.

While doubling the PPI dose has become the standard of care, there is no evidence to support further escalation of the PPI dose beyond PPI twice daily either in symptom control or healing of erosive esophagitis. When doubling the PPI dose, one PPI should be given before breakfast and the other before dinner. The support for splitting the dose originates primarily from physiological studies demonstrating an improved control of intragastric pH when one PPI is given in the morning and the other in the evening as compared with both PPIs being given before breakfast (29). However, we are still devoid of clinical studies demonstrating the superiority of a split versus non-split double does PPI in controlling patients' symptoms.

The option of splitting the PPI dose has gained immense interest in the last few years (30-32). Several studies have demonstrated that splitting the standard dose to 2 even doses, given in the morning before breakfast and the evening before dinner, is superior to the administration of the standard dose either before breakfast or dinner (30, 31). Further splitting the standard dose to 4 even doses is superior to the one time standard dose or the standard

dose split to 2 even doses given in the morning and the evening (32).

The last option is to add another anti-reflux modality to PPI once daily. That include, Alginato, sucralfate, H2 blocker, transient lower esophageal sphincter relaxation (TLESR) reducer or a pro motility compound. Data to support this therapeutic strategy remain scant.

Sucralfate, an aluminum salt of a sulfated disaccharide, is considered a mucosal protectant that binds to inflamed tissue to create a protective barrier. It is supposed to block diffusion of gastric acid and pepsin across the esophageal mucosa and inhibit the erosive action of pepsin and possibly bile. Sucralfate stimulates secretion of growth factors implicated in ulcer healing and of mucus and bicarbonate. The binding of this agent to the ulcer base is enhanced at pH below 3.5. It has been shown that sucralfate is equally effective as histamine 2 receptor antagonists (H2RAs) and alginic acid plus antacids in controlling GERD symptoms in patients with EE (33-35). However, healing of esophageal inflammation is limited to low grades of EE. Sucralfate seems to be better than placebo in improving symptoms in patients with nonerosive reflux disease (NERD) (36). Sucralfate has minimal side effects. It can bind other drugs if taken simultaneously, although the clinical consequences are negligible.

Table 2 summarizes Step 2

STEP 3A – WEAKLY ACIDIC/ALKALINE REFLUX

If the impedance and pH test is positive for heartburn and/or regurgitation symptoms related to weakly acidic or weakly alkaline reflux, then treatment with transient lower esophageal sphincter relaxation (TLESR) inhibitor, pain modulators or antireflux surgery could be considered.

TLESR reducers

A wide range of receptors have been shown to be involved in triggering TLESR providing us with the opportunity to develop novel reflux inhibitors (37). The most promising among these appear to be the gamma-aminobutyric acid B (GABAB) receptor agonists and metabotropic glutamate receptor 5 antagonists, which can achieve high level of TLESR's inhibitions (37, 38). TLESR reducers have been primarily niched as an add-on treatment for patients who failed PPI once-daily.

Baclofen, a GABAB agonists was introduced into the clinical arena as a potential add-on treatment for patients who failed PPI treatment (once or twice daily) (39, 40). The drug reduced TLESR rate by 40-60%, reflux episodes by 43%, increased lower esophageal sphincter basal pressure, and accelerated gastric emptying (39-41). Baclofen has been shown to significantly reduce GERD and weakly acidic reflux as well as GERD-related symptoms (42, 43). In subjects with persistent heartburn despite PPI treatment, doses of up

to 20 mg trice daily have been used (43). Because the drug crosses the blood-brain barrier, a variety of central nervous system (CNS)-related side effects have been reported. They primarily include somnolence, confusion, dizziness, lightheadedness, drowsiness, weakness, and trembling. The side effects are likely an important limiting factor in the routine usage of baclofen in clinical practice.

Endoscopic treatment

Endoscopic techniques to treat GERD were developed more than a decade ago, and most have since been discontinued because of unacceptable side effects, modest or lack of long-term efficacy, cost, time investor, and lack of reversibility (44, 45). The mechanisms of action of these procedures included decrease of proximal migration of acid reflux, decrease of transient lower esophageal sphincter relaxation (TLESR) rate, mechanical obstruction of reflux, increase in lower esophageal sphincter (LES) basal pressure, and possible decrease of esophageal sensitivity to reflux.

Currently there are 2 endolumenal procedures that are clinically available and another one that is under investigation. EsophyX (EndoGastric Solutions, Redmond, WA), which is primarily marketed to surgeons, is used to perform transoral incisionless fundoplication (TIF). The device creates a full-thickness serosa-to-serosa plication and constructs a valve 3 to 5 cm in length and 200 to 300 degrees in circumference (46). TIF increases LES length and resting basal pressure as well as reduces or normalizes intraesophageal pH and cardia circumference. The technique also markedly improves GERD-related symptoms, quality of life, and esophageal inflammation. Most importantly, TIF reduces or completely eliminates PPI consumption by different types of GERD patients, including those with NERD (47, 48). Long-term follow-up is limited to approximately 3 years, and studies have reported worrisome side effects including esophageal perforation and significant GI bleeding (49). In addition, many of the therapeutic trials included small number of participants, lacked comparison with a sham control, and provided limited descriptions of the participants. In one of the largest multicenter trials, which included 86 patients treated with PPI (most with EE but all with hiatal hernia <2cm in length), authors reported the results of a 12-month follow-up (47). The study demonstrated that after 1 year, 73% of participants reported $\geq 50\%$ improvement in health-related quality of life (HRQL), 85% discontinued daily PPI use, and 37% normalized esophageal acid exposure.

The Stretta procedure (Mederi Therapeutics Inc., Greenwich, CT) uses an endolumenal approach to deliver low-power, temperature-controlled radio-frequency energy into the Gastroesophageal junction. This relatively simple procedure, primarily performed by gastroenterologists, has been observed to reduce the frequency of TLESRs and consequently reduce Gastroesophageal reflux episodes and esophageal acid exposure (50, 51). Clinical studies have demonstrated a sustained improvement in ERD-related symptoms, quality of life, and use of antireflux medications over a period of 4 years (52).

Dughera et al (53) conducted a study that evaluated 69 participants treated with the Stretta procedure and their subsequent 48-month follow-up. The authors demonstrated a significant HRQL reduction in mean heartburn score and significant improvement in GERD as compared with baseline ($P=0.001$ and 0.003 , respectively). Importantly, 72.3% of the participants were completely off PPI therapy after 48 months. Only 1 participant developed prolonged, but transient, gastroparesis.

Of all currently available endoscopic treatments for GERD, the Stretta procedure has the longest follow-up (up to 10 y). It is also one of the few endoscopic techniques for GERD that has been tested in a sham-controlled trial (54). Concerns have been raised about the potential long-term anatomic complications of the Stretta procedure such as esophageal stricture or neurolysis. However, recent studies have argued against fibrosis and neurolysis as the main complications of the Stretta procedure in GERD. Instead of structural rearrangement of the smooth muscle and redistribution of the interstitial cells of Cajal in the smooth muscle of the LES have been proposed (55). In addition, patients who have undergone the Stretta procedure seem to have normal abdominal vagal function and normal esophageal motor activity (56).

The SRS Endoscopic Stapling System (Medigus, Tel Aviv, Isarel) is a novel technique to treat GERD patients, including those with NERD. The procedure has not yet been approved and is currently undergoing clinical trials. The SRS is used to perform anterior fundoplication using a modified endoscope that incorporates a miniature camera, an ultrasound probe, and stapler at the tip (57). A recent study compared the safety and efficacy of SRS with laparoscopic antireflux surgery (LARS) (58). The authors demonstrated that the procedure times for SRS and LARS were 47 and 89 minutes, respectively ($P<0.05$). However, the mean discharge time from the hospital was longer for SRS as compared with LARS (3 vs. 1.2d, $P < 0.05$). There was no significant difference in the need for PPI consumption between the 2 groups at a 6-month follow-up. The mean GERD-HRQL scores significantly improved in 64% of the participants who underwent SRS. The mean score in these patients decreased from 24.8 to 8.9 ($P = 0.016$). There was 1 esophageal perforation in the SRS group. The SRS technique is primarily promoted to surgeons and requires further evaluation about its long-term efficacy.

In general, the success of any endoscopic technique for GERD depends on careful patient selection and a high level of expertise and the surgeon or endoscopist.

Antireflux surgery

Antireflux surgery prevents both acid and nonacid reflux as documented by combined impedance and pH-monitoring technique (59). A recent surgical study reported that refractory GERD was the most common (88%) indication for antireflux surgery (60). Interestingly, the most common preoperative

symptom reported under failure of medical antireflux treatment was regurgitation (54%). Overall, 82% of the patients reported that the preoperative reflux symptom completely resolved, and 94% were satisfied with the results of the surgery. In another study that included only 30 subjects with refractory GERD who were followed for a period of 12 months, the main preoperative symptoms were regurgitation (93%) and heartburn (60%) (61). At the end of one year follow up post-surgery, all patients reported complete heartburn relief and 86% reported resolution of the regurgitation symptom. Patients' satisfaction rate with surgery was 87%.

Two recent studies suggested that a positive SI during impedance + pH test in patients on PPI can predict a favorable response to medical or surgical therapy. The first study by Mainie et al. followed 19 patients who were refractory to a double-dose PPI and underwent a successful laparoscopic Nissen fundoplication (62). Prior to surgery, 18 of the 19 patients were found to have a positive SI on impedance + pH test (14 with non-acid and 4 with acid reflux). After a mean follow-up of 14 months, 16 of the patients with a positive SI were asymptomatic. In a second study, the outcome of a laparoscopic Nissen fundoplication was prospectively assessed in 62 patients who were PPI nonresponsive or noncompliant (63). All surgically treated patients had a positive impedance + pH test. The overall patient satisfaction rate with surgery was 98.3%. It was concluded that impedance + pH test provides useful information for better selection of patients for antireflux surgery. Laparoscopic Nissen fundoplication results in excellent outcome primarily in patients with a positive impedance + pH test. However, all the aforementioned studies were uncontrolled and did not clearly describe whether symptoms were caused by residual reflux. In addition, some authorities believe that patients, who failed PPI treatment, have to also demonstrate an abnormal pH test off treatment, for antireflux surgery to be successful.

The magnetic sphincter augmentation device (LINX Reflux Management System Thorax Medical, Shoreview, MN) is used to augment the LES (64). The device comprises a miniature ring of interlinked titanium beads with magnetic core that are placed around the Gastroesophageal junction. The magnetic bond between adjacent beads augments sphincter competence. The beads temporarily separate to accommodate a swallowed bolus and allow belching or vomiting and reapproximate to augment the LES in the closed position. LINX is inserted by a simple standardized laparoscopic procedure that does not alter the anatomy of the cardia (44).

In a recent multicenter prospective trial, 44 participants with documented typical symptoms of GERD for at least 6 months and incomplete symptomatic response to once-daily PPI therapy as well as abnormal esophageal acid exposure while off PPI treatment, underwent laparoscopic placement of LINX around the gastroesophageal junction (65). After 3 years, 20 participants who were available for follow-up demonstrated a significant decrease in mean % total time pH < 4 from 11.9% at baseline to 3.8% ($P < 0.001$), with 80% (18/20) achieving normalization of esophageal acid exposure ($\leq 5.3\%$).

The mean total GERD-HRQL score of participants (off PPIs) at ≥ 4 years was significantly better (3.3 ± 3.7) as compared with baseline (25.7 ± 6.4) ($P < 0.001$). In another study, Ganz et al (66) published a 3-year follow-up of 100 participants who underwent LINX placement. Normalization of esophageal acid exposure, which was the primary endpoint, was achieved by 64% of the participants. The authors also demonstrated that the mean % total time pH < 4 had decreased from 10.9% to 3.3% ($P < 0.001$), and that 87% of the participants were still off PPI at the 3-year follow-up ($P < 0.001$). The median total GERD-HRQL score was 27 at baseline (off PPI) as compared with 2 at 2 years after LINX placement ($P < 0.005$). In this trial, dysphagia occurred in 68% of the participants after the LINX procedure, but only 4% of them reported this symptom at 3 years.

The Linx procedure provides an alternative to the traditional antireflux surgery in a selected patient population. Although the results of the studies show great promise, concerns remain high about potential long-term adverse events, in particular the possibility of the ring eroding into the esophagus or migrating from its original anatomic placement. More long-term studies are needed.

Table 3 summarizes Step 3A

STEP 3B – RESIDUAL ACIDIC REFLUX

If the impedance + pH test is positive for acid reflux-related symptoms (the least common scenario), then compliance and adherence should be reevaluated. Lifestyle modifications should be reemphasized. In addition TLESR reducers, antireflux surgery and potentially adding an H2RA at bedtime should be entertained as well.

H2RAS

H2RA therapy results in reliable healing of peptic ulcers and healing of mild to moderate EE. Although H2RAs improve symptoms in the majority of GERD patients, they do not reliably or completely eliminate symptoms in most patients. In addition, H2RAs perform poorly in patients with severe grades of EE.

Regardless, H2RAs are still widely used for the treatment of GERD. H2RAs reduce gastric acid output by competitive inhibition of histamine at H2-receptors on parietal cells (stomach epithelial cells), H2RAs reduce pepsin output by an unknown mechanism and reduce gastric acid volume as well (17). As a class, the different H2RAs are considered equivalent in suppressing gastric acid output when administered in equipotent doses. The pharmacokinetic differences among the agents seem to be clinically nonsignificant (67). Although H2RAs are effective in controlling basal acid secretion, they are less effective in suppressing postprandial acid secretion. Standard doses are effective in controlling symptoms and in healing mild to moderate EE (up

to 70% of EE patients). In a meta-analysis, the efficacy of 8 weeks of H2RA treatment in healing EE was 64% for grade I and 55.5% for grade II (68). More severe forms of EE require greater acid suppression, which H2RAs are less able to provide. Clinical trials with higher doses of H2RAs, which attempted to address this concern, have yielded conflicting results (69, 70).

The potential effect of H2RAs on the nighttime histamine-driven surge in gastric acid secretion led to popular use of these drugs at bedtime by patients who continued to be symptomatic on a standard or double-dose PPI (71). However, tachyphylaxis develops quickly with H2RAs, which limits their regular use in clinical practice (72). The main appeal of H2RAs is their use as an on-demand therapy. Their rapid effect on GERD symptoms, which is unsurpassed by any of the currently available PPIs, makes this class of drugs a very popular OTC remedy for many GERD sufferers who never seek medical attention.

Table 4 summarizes the treatment of Step 3B.

STEP 3C – FUNCTIONAL HEARTBURN

If the impedance + pH test is negative, pain modulators (tricyclic antidepressants, trazodone, and selective serotonin reuptake inhibitors) are likely the mainstay of treatment. These patients have been considered to have functional heartburn.

Visceral pain modulators

Thus far, there are no studies that specifically evaluated the value of visceral pain modulators in refractory GERD patients. However, given the fact that most of the patients who fail PPI treatment originate from the NERD group and more than 50% of the PPI failure (twice daily) subjects demonstrate lack of either weakly or acidic reflux as the trigger for patients' symptoms, the usage of these agents is highly attractive (19, 73). Additionally, it could be argued that even for weakly acidic or weakly alkaline reflux that has not been shown to be associated with esophageal mucosal damage, visceral pain modulators could be helpful. Pain modulators such as tricyclic antidepressants, trazodone, and selective serotonin reuptake inhibitors have all been shown to improve esophageal pain in patients with noncardiac chest pain (73-75). It is believed that these agents confer their visceral analgesic effect by acting at the central nervous system and/or peripherally at the sensory afferent level. The pain modulators are used in nonmood-altering doses, and they presently provide a therapeutic alternative until more novel esophageal-specific compounds are available. In addition, side effects are relatively common, and may limit their usage in certain patient populations, like the elderly or those with multiple comorbidities.

Acupuncture

Acupuncture has been utilized in various gastro-intestinal disorders and has demonstrated a significant effect on acid secretion, gastrointestinal motility, neuro-hormonal levels, and sensory perception thresholds for pain (76, 77). Acupuncture has also been used effectively in patients with GERD who failed symptomatically on PPI once daily. In 1 study, the authors demonstrated that adding acupuncture to PPI once daily was more effective than doubling the PPI dose for controlling GERD-related symptoms in patients who failed standard-dose PPI (78). However, there are no studies that solely evaluated the value of acupuncture in patients with NERD. Two recent studies from China, where NERD accounts for >90% of the GERD patients, revealed that acupuncture significantly inhibited intraesophageal acid and bile reflux, improved GERD-related symptoms, and was safe and well tolerated (79, 80).

In a recent study, the authors assessed the value of electroacupuncture in 480 GERD participants (80). Electroacupuncture was delivered once daily for a period of 6 weeks. The 24-hour intraesophageal pH, bile reflux, endoscopic grading, and symptom score were all significantly reduced at the end of treatment. All 8 domains of the Short Form-36 Health-related Quality of Life Questionnaire increased as compared with prior treatment ($P < 0.01$).

Psychological treatment

Psychological comorbidity is very common in GERD patients and seems to affect all GERD phenotypes (81). Patients with NERD, when compared with patients with EE, demonstrate a significantly higher prevalence of psychological disorders (81). Patients with poor correlation of symptoms with acid reflux events display a high level of anxiety and hysteria as compared with patients who demonstrate a close correlation between symptoms and acid-reflux events (82). Anxiety and depression have been shown to increase reports of GERD-related symptoms in population-based studies. Patients who respond less well to PPI treatment are more likely to experience psychological distress (83). Stress has been demonstrated to enhance perception of esophageal acid exposure.

Treatment for GERD, especially in those who are not responsive to antireflux treatment, may require further evaluation of psychological comorbidity because it is likely to play an important role in failure to respond to PPI treatment (81). In addition, psychological intervention using cognitive behavioral therapy, hypnotherapy, biofeedback, and muscle relaxation techniques have all been shown to improve GERD solely or in combination with medical or surgical antireflux treatment (84-89).

Table 5 summarizes Step 3C

SUMMARY

Treatment of GERD should start with PPI once daily and lifestyle modifications. The aforementioned steps describe different therapeutic strategies for patients who are not responding to PPI once daily (Step 1 and 2). Most patients if failed PPI once daily will receive PPI twice daily. If twice daily PPI results in partial or complete lack of response, then impedance + pH helps to stratify the patients to 3 groups: those that are positive for weakly acidic/alkaline reflux, those with residual acidic reflux and those with functional heartburn. Each group of patients requires a different therapeutic strategy (Steps A-C).

In many places, impedance + pH test is not available to the practicing physician, and empirical therapy is used. In this situation, the patient's predominant symptom may guide treatment. If the patient presents with primarily regurgitation and/or bitter/sour taste in the mouth, then TLESR inhibitors should be initially prescribed. If the predominant symptom is heartburn, adding H2RA at bedtime should be considered first and if patient still demonstrated lack of response to treatment then pain modulators may be considered. However, the latter therapeutic approach has not been substantiated by any study.

Table 1: Treatment of GERD – Step 1

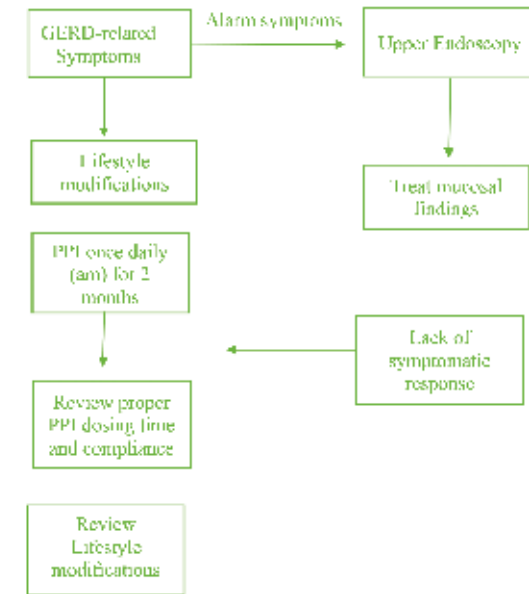


Table 2: Treatment of GERD – Step 2

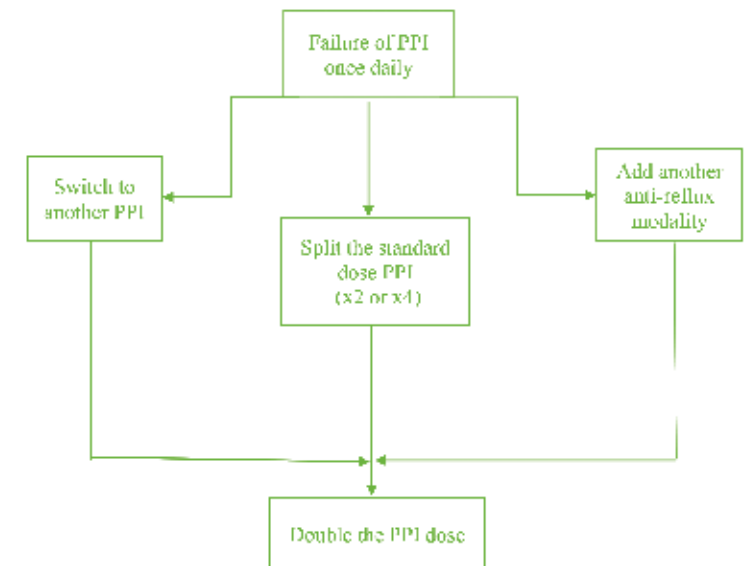


Table 3: Treatment of GERD – Step 3A

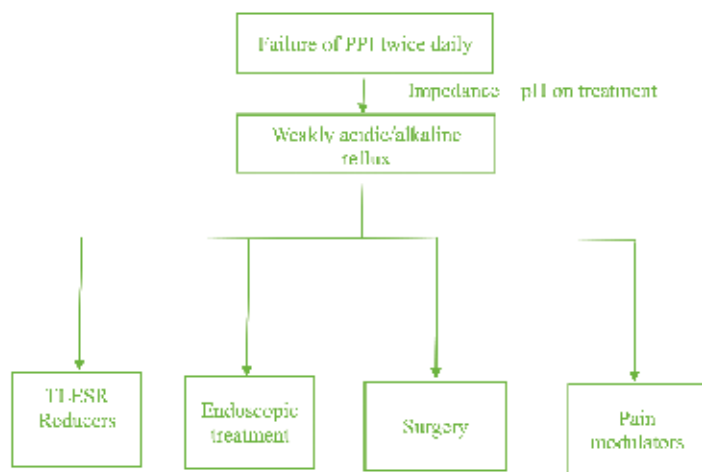


Table 4: Treatment of GERD – Step 3B

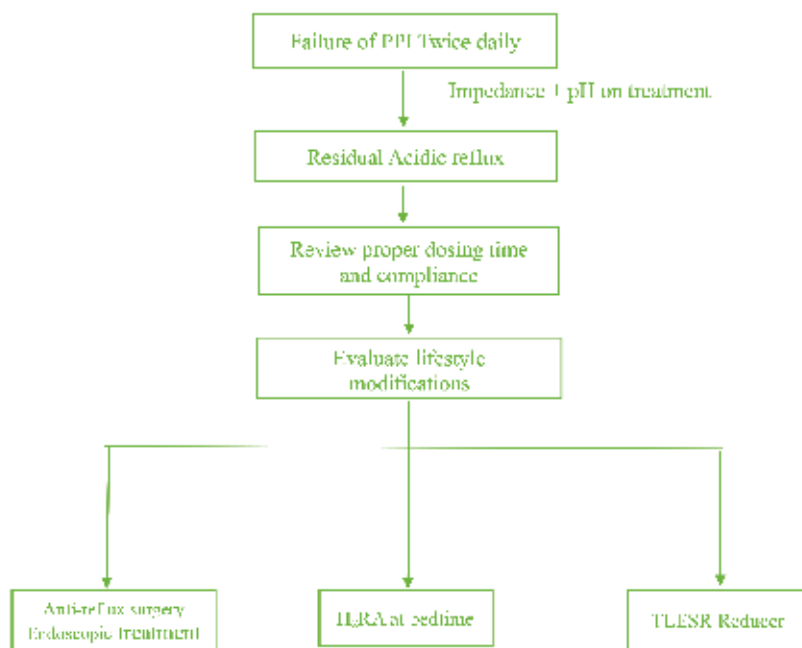
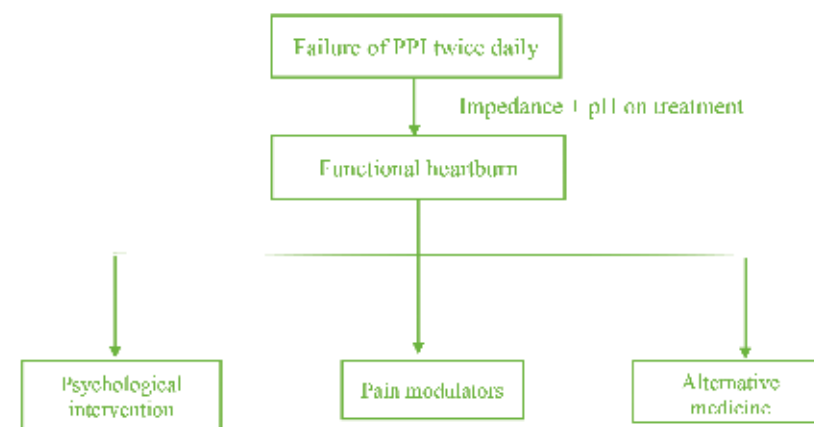


Table 5: Treatment of GERD Step 3C



REFERENCES

- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005 May;54(5):710-7.
- Locke GR, 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997 May;112(5):1448-56.
- Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis*. 1976 Nov;21(11):953-6.
- Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, Gemmen E, Shah S, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2002 May;122(5):1500-11.
- Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*. 2009 Feb;58(2):295-309.
- Gallup Organization. The 2000 Gallup Study of Consumers' Use of Stomach Relief Products. Princeton: Gallup Organization. 2000.
- Chey WD, Mody RR, Wu EQ, Chen L, Kothari S, Persson B, Beaulieu N, Lu M. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin*. 2009 Aug;25(8):1869-78.
- Hershcovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Jul;26(4):367-78.
- Dean BB, Gano AD, Jr., Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Aug;2(8):656-64.
- Fass R, Sampliner RE. Barrett's oesophagus: optimal strategies for prevention and treatment. *Drugs*. 2003;63(6):555-64.
- Weberg R, Berstad A. Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 1989 May;24(4):401-6.
- Grove O, Bekker C, Jeppe-Hansen MG, Karstoft E, Sanchez G, Axelsson CK, Nielsen HO, Andersen B, et al. Ranitidine and high-dose antacid in reflux oesophagitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 1985 May;20(4):457-61.
- Hampson FC, Farndale A, Strugala V, Sykes J, Jolliffe IG, Dettmar PW. Alginate rafts and their characterisation. *Int J Pharm*. 2005 Apr 27;294(1-2):137-47.
- Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther*. 2000 Mar;22(3):266-80; discussion 5.
- Howden CW. Appropriate acid suppression in the treatment of acid-related conditions. *Pharmacol Ther*. 1994;63(1):123-34.
- Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997 Jun;112(6):1798-810.
- Fass R, Hixson LJ, Ciccolo ML, Gordon P, Hunter G, Rappaport W. Contemporary medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician*. 1997 Jan;55(1):205-12, 17-8.
- Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 (2):CD003244.
- Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease—where next? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jul 15;22(2):79-94.
- Moore JM, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Jul;26(4):389-94.
- Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GN, Tack J, Heading RC, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease—the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80(2):74-88.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 43.
- Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006 May 8;166(9):965-71.
- Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Jun;10(3):252-7.
- Fass R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs*. 2007;67(11):1521-30.
- Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 May 15;23(10):1473-7.
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1383-91, 91 e1-5.
- Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan;4(1):50-6.
- Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 Dec;12(12):1235-40.
- Wilder-Smith C, Rohss K, Bokelund Singh S, Sagar M, Nagy P. The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(10):1249-56.
- Kinoshita Y, Hongo M. 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 Apr;107(4):522-30.
- Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, Kodaira C, Uotani T, Yamade M, Sahara S, Ichikawa H, et al. Rabeprazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Oct;36(7):627-34.
- Simon B, Mueller P. Comparison of the effect of sucralfate and ranitidine in reflux esophagitis. *Am J Med*. 1987 Sep 28;83(3B):43-7.
- Hameeteman W, v d Boomgaard DM, Dekker W, Schrijver M, Wesdorp IC, Tytgat GN. Sucralfate versus cimetidine in reflux esophagitis. A single-blind multicenter study. *J Clin Gastroenterol*. 1987 Aug;9(4):390-4.
- Laitinen S, Stahlberg M, Kairaluoma MI, Kiviniemi H, Paakkonen M, Lahtinen J, Poikolainen E, Aukee S. Sucralfate and alginate/antacid in reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 1985 Mar;20(2):229-32.

36. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996 Jun;10(3):441-6.
37. Blackshaw LA. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. IV. GABA(B) receptors in the brain-gastroesophageal axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001 Aug;281(2):G311-5.
38. Frisby CL, Mattsson JP, Jensen JM, Lehmann A, Dent J, Blackshaw LA. Inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux by metabotropic glutamate receptor ligands. *Gastroenterology.* 2005 Sep;129(3):995-1004.
39. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2002 Jan;50(1):19-24.
40. Lidums I, Lehmann A, Checklin H, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology.* 2000 Jan;118(1):7-13.
41. Omari TI, Benninga MA, Sansom L, Butler RN, Dent J, Davidson GP. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2006 Oct;149(4):468-74.
42. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jan;17(2):243-51.
43. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2003 Oct;52(10):1397-402.
44. Fass R. Alternative therapeutic approaches to chronic proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;10(4):338-45; quiz e39-40.
45. Reavis KM NA. Endolumenal Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. The SAGES manual. New York: Springer. 2012:247-60.
46. Cadieere GB, Rajan A, Rqibate M, Germay O, Dapri G, Himpens J, Gawlicka AK. Endoluminal fundoplication (ELF)—evolution of EsophyX, a new surgical device for transoral surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2006;15(6):348-55.
47. Cadieere GB, Buset M, Muls V, Rajan A, Rosch T, Eckardt AJ, Weerts J, Bastens B, et al. Antireflux transoral incisionless fundoplication using EsophyX: 12-month results of a prospective multicenter study. *World J Surg.* 2008 Aug;32(8):1676-88.
48. Bell RC, Freeman KD. Clinical and pH-metric outcomes of transoral esophagogastric fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2011 Jun;25(6):1975-84.
49. Hoppo T, Immanuel A, Schuchert M, Dubrava Z, Smith A, Nottle P, Watson DI, Jobe BA. Transoral incisionless fundoplication 2.0 procedure using EsophyX for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2010 Dec;14(12):1895-901.
50. Kim MS, Holloway RH, Dent J, Utley DS. Radiofrequency energy delivery to the gastric cardia inhibits triggering of transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in dogs. *Gastrointest Endosc.* 2003 Jan;57(1):17-22.
51. Arts J, Sifrim D, Rutgeerts P, Lerut A, Janssens J, Tack J. Influence of radiofrequency energy delivery at the gastroesophageal junction (the Stretta procedure) on symptoms, acid exposure, and esophageal sensitivity to acid perfusion in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2007 Sep;52(9):2170-7.
52. Noar MD, Lotfi-Emran S. Sustained improvement in symptoms of GERD and antisecretory drug use: 4-year follow-up of the Stretta procedure. *Gastrointest Endosc.* 2007 Mar;65(3):367-72.
53. Dughera L, Navino M, Cassolino P, De Cento M, Cacciotella L, Cisaro F, Chiaverina M. Long-Term Results of Radiofrequency Energy Delivery for the Treatment of GERD: Results of a Prospective 48-Month Study. *Diagn Ther Endosc.* 2011;2011:507157.
54. Corley DA, Katz P, Wo JM, Stefan A, Patti M, Rothstein R, Edmundowicz S, Kline M, et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003 Sep;125(3):668-76.
55. Herman RM WD, Jansuz R, et al. Interstitial Cells of Cajal (ICC) and Smooth Muscle Actin (SMA) activity after non-ablative radiofrequency energy application to the Internal Anal Sphincter (IAS): an animal study. *Gastroenterology.* 2013;144(suppl 1):S372.
56. Franciosa M, Triadafilopoulos G, Mashimo H. Stretta Radiofrequency Treatment for GERD: A Safe and Effective Modality. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:783815.
57. Topuz U, Umutoğlu T, Bakan M, Öztürk E. Anesthetic management of the SRS Endoscopic Stapling System for gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2013 Jan 14;19(2):319-20.
58. Danalioglu A, Cipe G, Toydemir T, Kocaman O, Ince AT, Muslumanoglu M, Senturk H. Endoscopic stapling in comparison to laparoscopic fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Endosc.* 2014 Jan;26(1):37-42.
59. del Genio G, Tolone S, del Genio F, Rossetti G, Bruscianno L, Pizzi F, Fei L, del Genio A. Total fundoplication controls acid and nonacid reflux: evaluation by pre- and postoperative 24-h pH-multichannel intraluminal impedance. *Surg Endosc.* 2008 Nov;22(11):2518-23.
60. Rosenthal R, Peterli R, Guenin MO, von Flue M, Ackermann C. Laparoscopic antireflux surgery: long-term outcomes and quality of life. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2006 Dec;16(6):557-61.
61. Antoniou SA, Delivorias P, Antoniou GA, Natsopoulos I, Kalambakas A, Dalenback J, Makridis C. Symptom-focused results after laparoscopic fundoplication for refractory gastroesophageal reflux disease—a prospective study. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Nov;393(6):979-84.
62. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006 Dec;93(12):1483-7.
63. del Genio G, Tolone S, del Genio F, Aggarwal R, d'Alessandro A, Allaria A, Rossetti G, Bruscianno L, et al. Prospective assessment of patient selection for antireflux surgery by combined multichannel intraluminal impedance pH monitoring. *J Gastrointest Surg.* 2008 Sep;12(9):1491-6.
64. Bonavina L, Saino GI, Bona D, Lipham J, Ganz RA, Dunn D, DeMeester T. Magnetic augmentation of the lower esophageal sphincter: results of a feasibility clinical trial. *J Gastrointest Surg.* 2008 Dec;12(12):2133-40.
65. Lipham JC, DeMeester TR, Ganz RA, Bonavina L, Saino G, Dunn DH, Fockens P, Bemelman W. The LINX(R) reflux management system: confirmed safety and efficacy now at 4 years. *Surg Endosc.* 2012 Oct;26(10):2944-9.

66. Ganz RA, Peters JH, Horgan S. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2013 May 23;368(21):2039-40.
67. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2 Suppl 1):S9-31.
68. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Lam SK, Wong BC. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2005 Jul 14;11(26):4067-77.
69. Johnson NJ, Boyd EJ, Mills JG, Wood JR. Acute treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial to compare 150 mg ranitidine b.d. with 300 mg ranitidine q.d.s. *Aliment Pharmacol Ther*. 1989 Jun;3(3):259-66.
70. Kahrilas PJ, Fennerty MB, Joelsson B. High- versus standard-dose ranitidine for control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease: a prospective, controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):92-7.
71. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology*. 1998 Dec;115(6):1335-9.
72. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*. 2002 Mar;122(3):625-32.
73. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. 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 Oct;55(10):1398-402.
74. Handa M, Mine K, Yamamoto H, Hayashi H, Tsuchida O, Kanazawa F, Kubo C. Antidepressant treatment of patients with diffuse esophageal spasm: a psychosomatic approach. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Apr;28(3):228-32.
75. Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC, Ferney DM, Griffith LS. Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities. A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 1987 Apr;92(4):1027-36.
76. Diehl DL. Acupuncture for gastrointestinal and hepatobiliary disorders. *J Altern Complement Med*. 1999 Feb;5(1):27-45.
77. Samuels N. [Acupuncture for nausea: how does it work?]. *Harefuah*. 2003 Apr;142(4):297-300, 16.
78. Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarela SR, Han B, Fass R. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov 15;26(10):1333-44.
79. Zhang CX, Qin YM, Guo BR. Clinical study on the treatment of gastroesophageal reflux by acupuncture. *Chin J Integr Med*. 2010 Aug;16(4):298-303.
80. Zhang C, Guo L, Guo X, Guo X, Li G. Clinical curative effect of electroacupuncture combined with zhizhukuangzhong capsules for treating gastroesophageal reflux disease. *J Tradit Chin Med*. 2012 Sep;32(3):364-71.
81. Mizyed I, Fass SS, Fass R. Review article: gastro-oesophageal reflux disease and psychological comorbidity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Feb 15;29(4):351-8.
82. Rubenstein JH, Nojkov B, Korsnes S, Adlis SA, Shaw MJ, Weinman B, Inadomi JM, Saad R, et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):443-52.
83. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, Weinman B, Chey WD. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Mar 15;27(6):473-82.
84. Kamolz T, Granderath FA, Bammer T, Pasiut M, Pointner R. Psychological intervention influences the outcome of laparoscopic antireflux surgery in patients with stress-related symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2001 Aug;36(8):800-5.
85. Gordon A, Gordon E, Berelowitz M, Bremner CH, Bremner CG. Biofeedback improvement of lower esophageal sphincter pressures and reflux symptoms. *J Clin Gastroenterol*. 1983 Jun;5(3):235-7.
86. Shay SS, Johnson LF, Wong RK, Curtis DJ, Rosenthal R, Lamott JR, Owensby LC. Rumination, heartburn, and daytime gastroesophageal reflux. A case study with mechanisms defined and successfully treated with biofeedback therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1986 Apr;8(2):115-26.
87. Klein KB, Spiegel D. Modulation of gastric acid secretion by hypnosis. *Gastroenterology*. 1989 Jun;96(6):1383-7.
88. Colgan SM, Faragher EB, Whorwell PJ. Controlled trial of hypnotherapy in relapse prevention of duodenal ulceration. *Lancet*. 1988 Jun 11;1(8598):1299-300.
89. McDonald-Haile J, Bradley LA, Bailey MA, Schan CA, Richter JE. Relaxation training reduces symptom reports and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):61-9.

CIRUGÍA ANTIRREFLUJO

Dr. Gonzalo Torres Villalobos
Luis Alfonso Martín del Campo González
Juan Carlos Ceballos Cantú

El objetivo principal del tratamiento quirúrgico incluye controlar la sintomatología además de prevenir complicaciones. Es importante enfatizar que para tener buenos resultados en cirugía antirreflujo es indispensable la buena selección del paciente ya que intervenir a un paciente que no tenga evidencia objetiva de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), así como una interpretación errónea de los estudios condiciona una falla incluso antes del procedimiento.

ANATOMÍA DE LA BARRERA ANTIRREFLUJO

La barrera antirreflujo está constituida por el esfínter esofágico inferior (EEI) que actúa conjuntamente con la crura formada principalmente por el pilar derecho del diafragma y que rodea al EEI, como un esfínter externo. A estos dos esfínteres se le agrega un tercer componente, la angulación del esófago en su entrada abdomen conocido como el ángulo de His.

MECANISMOS DE FALLA DE LA BARRERA ANTIRREFLUJO

El mecanismo mas frecuente por el cual ocurre el reflujo es la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (RTEEI). Estas se producen principalmente como consecuencia de la distensión del fondo gástrico.

Cuando existe hernia hiatal, la longitud intraabdominal del esfínter esofágico disminuye o incluso desaparece y esto contribuye a que el mecanismo anatómico de la barrera antirreflujo deje de ser funcional y generalmente los pacientes con ERGE y hernia hiatal tienen enfermedad mas grave. La evaluación del estado anatómico y fisiológico de la barrera antirreflujo, se realiza mediante una manometría esofágica de preferencia de alta resolución y un estudio radiológico contrastado dinámico en caso de hernia hiatal. Sin embargo estos estudios no son diagnósticos de ERGE. No es requisito tener una manometría con esfínter incompetente para hacer diagnóstico de ERGE ya que la manometría estacionaria no evalúa las RTEEI. El diagnóstico de reflujo en pacientes que van a ser candidatos para cirugía debe hacerse en forma objetiva, es decir mediante una pHmetría de 24 horas de preferencia con impedancia o cuando en la endoscopia existe daño de la mucosa esofágica asociado a ERGE.

¿POR QUÉ OPERAR A UN PACIENTE CON ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO?

En general, los resultados de múltiples ensayos clínicos^{1,2} y meta-análisis³ apoyan el uso de cirugía antirreflujo como una alternativa al tratamiento médico. En estudios que comparan cirugía contra tratamiento médico, se ha sugerido que el tratamiento quirúrgico es más efectivo para eliminar los síntomas típicos y atípicos de la ERGE; además de que otros análisis han mostrado que la cirugía es más costo-efectiva^{4,5}.

El seguimiento a 5 años de un estudio multicéntrico europeo demostró que la funduplicatura laparoscópica es mejor para la resolución de los síntomas por ERGE y tuvo mejores puntajes en los indicadores de calidad de vida cuando se comparó contra inhibidor de bomba de protones.

SELECCIÓN DEL PACIENTE CANDIDATO A CIRUGÍA ANTIRREFLUJO

Antes de considerar a un paciente como candidato a cirugía deberá demostrarse la presencia de reflujo gastroesofágico en forma objetiva, ya sea observando lesión en la endoscopia (esofagitis, estenosis péptica o esófago de Barrett) o mediante una pHmetría de 24h de preferencia con impedancia, que es el estándar de oro para documentar la presencia de reflujo⁶. El intervenir quirúrgicamente a un paciente únicamente en base a síntomas incrementa la posibilidad de falla ya que la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ERGE en base a síntomas no es muy alta.

Una vez hecho lo anterior, se considera que los siguientes pacientes son candidatos a cirugía⁷:

1. Aquellos que han tenido pobre respuesta con tratamiento médico (control inadecuado de síntomas, regurgitación o efectos colaterales de los medicamentos).
2. Quienes decidan someterse a cirugía aun teniendo control adecuado con medicamentos (por calidad de vida, uso crónico de medicamentos o costo de los mismos).
3. En quienes se han desarrollado complicaciones por ERGE (Esófago de Barrett o estenosis péptica) y tienen síntomas.
4. En aquellos que tienen manifestaciones extra-esofágicas de ERGE (asma, tos, dolor torácico, aspiración).

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA CIRUGÍA ANTIRREFLUJO

El abordaje para realizar un procedimiento antirreflujo puede ser abierto o por vía laparoscópica. La vía laparoscópica es la más usada actualmente debido a que ha demostrado reducir el riesgo de complicaciones quirúrgicas, así como permitir una menor estancia hospitalaria y disminuir el intervalo para regreso a las actividades normales al mismo tiempo que logra tasas de remisión de síntomas similares a las de la cirugía abierta⁸.

El objetivo de todos los procedimientos quirúrgicos para ERGE es restablecer una barrera física contra el reflujo de contenido gastroduodenal hacia el esófago. Los principios técnicos esenciales para la realización de un procedimiento antirreflujo en forma exitosa son⁶:

1. Reconocimiento y tratamiento del esófago corto: Entidad que se puede sospechar preoperatoriamente⁹ pero solo se puede diagnosticar durante el acto quirúrgico. Este se define como una longitud esofágica intraabdominal menor a 3cm sin aplicar tracción durante la medición. En los casos de esófago corto, la disección y movilización esofágica a nivel mediastinal puede permitir lograr una longitud adecuada de esófago intraabdominal; sin embargo, en aquellos casos en que esto no sea posible deberá considerarse la realización de una gastroplastia de Collis¹⁰ para formar un neoesófago de adecuada longitud.
2. Cierre crural: La causa más frecuente de funduplicatura fallida es herniación torácica de la misma hacia el tórax, motivo por el cual los defectos hiatales deben repararse con sutura no absorbible. El uso de mallas para reforzar la reparación de los pilares diafragmáticos ha demostrado disminuir la frecuencia de recidiva de la hernia, sin embargo el empleo de mallas se ha asociado a complicaciones catastróficas¹¹ como erosión esofágica o aórtica y en múltiples casos se ha requerido de esofagectomía. Por lo anterior, no recomendamos su uso. El papel de las mallas biológicas para el reforzamiento del hiato esofágico sigue siendo un tema de debate ya que no mejoran la tasa de recurrencia en el seguimiento a largo plazo cuando se comparan con cierre crural con sutura y también pueden asociarse a complicaciones¹².
3. División de los vasos cortos: Aunque un metaanálisis no encontró beneficio al agregar división de los vasos cortos del estómago¹³; la mayoría de los grupos quirúrgicos considera que la división de los vasos cortos facilita la realización de una funduplicatura sin tensión y por lo tanto, mejora la tasa de falla postoperatoria.
4. Creación de una funduplicatura sin tensión: Una funduplicatura de 360° alrededor del esófago (tipo Nissen) consiste en la movilización completa del fondo gástrico permitiendo una vuelta alrededor del esófago (Figura 2). Existen dos tipos de funduplicaturas parciales: la parcial posterior de 270° (Tipo Toupet) y la parcial anterior de 180° (Tipo Dor), esta última no se utiliza para ERGE ya que el control del reflujo es menos efectivo que la tipo Toupet. Un metaanálisis que incluyó estudios que compararon funduplicatura posterior parcial (Toupet) contra Nissen determinó que el Toupet produce menos disfagia postoperatoria y distensión abdominal que la tipo Nissen, teniendo ambas cirugías, tasas similares de control del reflujo.^{14,15,16} Actualmente la funduplicatura tipo Nissen es la más realizada a nivel mundial.

Los pacientes con obesidad mórbida representan un grupo especial para el tratamiento quirúrgico del ERGE. Algunos estudios sugieren que este grupo de pacientes tiene una mayor tasa de funduplicaturas fallidas. Para los pacientes con obesidad mórbida, la derivación gastroyeyunal laparoscópica en Y de Roux (Figura 3) ha demostrado ser el procedimiento más efectivo para el tratamiento de ERGE^{17,18} ya que además provee los beneficios de pérdida de peso y la mejoría de las comorbilidades asociadas con la obesidad. Existen también reportes de regresión de esófago de Barrett después de derivación gastroyeyunal.

REOPERACIÓN EN CIRUGÍA ANTIRREFLUJO

Entre 3% y 6% de los pacientes sometidos a un procedimiento antirreflujo requerirán ser reintervenidos por reflujo recurrente y disfagia¹⁹. Lo anterior es más frecuentemente causado por herniación de la funduplicatura hacia el tórax (Figura 4) y por ruptura de los puntos de la funduplicatura. Se han reportado otras causas de falla como trastornos motores que no son diagnosticados en el preoperatorio²⁰. Debido a lo anterior, todos los pacientes candidatos a reoperación por sintomatología persistente o recurrente después de un procedimiento antirreflujo primario deberán ser sometidos a una nueva evaluación completa que incluya revisión clínica, esofagograma, endoscopia, pH-metría y manometría con el objetivo de identificar aquellos pacientes candidatos a una reoperación²¹.

De acuerdo a una revisión sistemática, la ruta abdominal es la más frecuentemente usada para reoperación y el abordaje laparoscópico representa varias ventajas, particularmente en centros con experiencia en cirugía de mínima invasión. Debido a la complejidad del procedimiento, la reoperación está asociada a un mayor número de complicaciones que la cirugía primaria y una tasa de éxito menor.²⁰

FIGURAS

Figura 1. Adecuada longitud de la porción abdominal del esófago (> 3cm) después de su movilización



Figura 2. A) Funduplicatura total tipo Nissen (360°) B) Funduplicatura parcial posterior Toupet (270°)

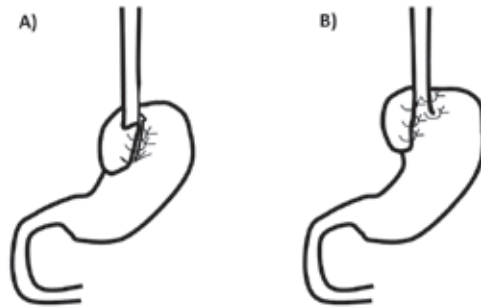


Figura 3. Vista laparoscópica de la disección de una funduplicatura herniada hacia el tórax

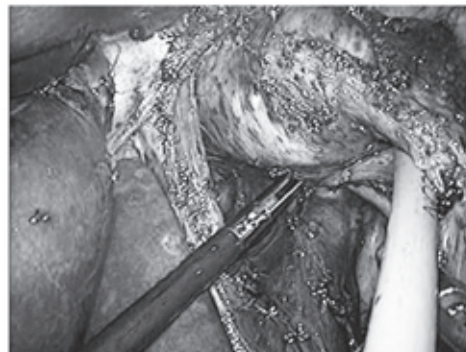


Figura 4. Derivación gastroyeyunal en Y de Roux



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grant AM, Cotton SC, Boachie C, et al. Minimal access surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: five year follow-up of a randomised controlled trial (REFLUX). *BMJ*. 2013;346:f1908.
2. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. May 18 2011;305(19):1969-1977.
3. Wileman SM, McCann S, Grant AM, Krukowski ZH, Bruce J. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD003243.
4. Grant AM, Boachie C, Cotton SC, et al. Clinical and economic evaluation of laparoscopic surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: 5-year follow-up of multicentre randomised trial (the REFLUX trial). *Health Technol Assess*. Jun 2013;17(22):1-167.
5. Epstein D, Bojke L, Sculpher MJ. Laparoscopic fundoplication compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: cost effectiveness study. *BMJ*. 2009;339:b2576.
6. Torres-Villalobos G, Martín-del-Campo L. Cirugía antirreflujo: ¿A quién y cuándo? *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;75(Supl 1):216-218.
7. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. Nov 2010;24(11):2647-2669.
8. Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *Am J Gastroenterol*. Jun 2009;104(6):1548-1561; quiz 1547, 1562.
9. Durand L, De Anton R, Caracoche M, et al. Short esophagus: selection of patients for surgery and long-term results. *Surg Endosc*. Mar 2012;26(3):704-713.

10. Garg N, Yano F, Filipi CJ, Mittal SK. Long-term symptomatic outcomes after Collis gastroplasty with fundoplication. *Dis Esophagus*. 2009;22(6):532-538.
11. Stadlhuber RJ, Sherif AE, Mittal SK, et al. Mesh complications after prosthetic reinforcement of hiatal closure: a 28-case series. *Surg Endosc*. Jun 2009;23(6):1219-1226.
12. Oelschlager BK, Pellegrini CA, Hunter JG, et al. Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long-term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg*. Oct 2011;213(4):461-468.
13. Khatri K, Sajid MS, Brodrick R, Baig MK, Sayegh M, Singh KK. Laparoscopic Nissen fundoplication with or without short gastric vessel division: a meta-analysis. *Surg Endosc*. Apr 2012;26(4):970-978.
14. Broeders JA, Mauritz FA, Ahmed Ali U, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. Sep 2010;97(9):1318-1330.
15. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed Ali U, et al. Laparoscopic anterior 180-degree versus nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg*. May 2013;257(5):850-859.
16. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed Ali U, Draaisma WA, Smout AJ, Hazebroek EJ. Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg*. Jul 2011;254(1):39-47.
17. Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. Jul 2002;16(7):1027-1031.
18. Perry Y, Courcoulas AP, Fernando HC, Buenaventura PO, McCaughan JS, Luketich JD. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for recalcitrant gastroesophageal reflux disease in morbidly obese patients. *JSLs*. Jan-Mar 2004;8(1):19-23.
19. Furnee EJ, Draaisma WA, Broeders IA, Smout AJ, Gooszen HG. Surgical reintervention after antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease: a prospective cohort study in 130 patients. *Arch Surg*. Mar 2008;143(3):267-274; discussion 274.
20. Furnee EJ, Draaisma WA, Broeders IA, Gooszen HG. Surgical reintervention after failed antireflux surgery: a systematic review of the literature. *J Gastrointest Surg*. Aug 2009;13(8):1539-1549.
21. Hamdan-Perez N, Martin-del-Campo LA, Torres-Villalobos G. [Minimally invasive reoperation for failed antireflux surgery]. *Rev Invest Clin*. Nov-Dec 2011;63(6):641-650.

AEROFAGIA, ERUCTOS, HIPO Y RUMIACIÓN, ¿SON IMPORTANTES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?

Dr. Octavio Gómez Escudero

INTRODUCCIÓN

El gas es un componente normal del aparato digestivo que entra hacia el esófago con cada deglución, pasando hacia el estómago. Puede además introducirse en cantidades mayores cuando se ingieren bebidas carbonatadas que contienen dióxido de carbono, y puede liberarse a partir de la digestión de los alimentos ingeridos, después de ser fermentados por las bacterias junto con todo el contenido intra-luminal en el intestino delgado y colon.

Aunque la presencia de gas en cierta cantidad se considera normal, un volumen excesivo del mismo puede inducir ciertos síntomas que no son parte de un hábito normal. Recientemente el grupo de Roma III que define los criterios diagnósticos de los trastornos funcionales del aparato digestivo, ha incluido varias entidades asociadas a síntomas esofágicos relacionados a paso de gas, las cuales se describen a continuación.

AEROFAGIA

Aerofagia es un trastorno en el cual los pacientes degluten aire en forma muy frecuente, lo cual ocasiona síntomas como eructos, meteorismo y distensión abdominal. Algunos pacientes pueden desarrollar estreñimiento secundario a distensión intestinal y colónica. Los síntomas pueden ocurrir en forma aguda o bien crónica. En casos extremos, particularmente en niños y en personas con trastornos mentales, la aerofagia puede resultar en dilatación gastrointestinal severa, vólvulos, íleo y dificultad respiratoria. Interesantemente a pesar de la cantidad tan elevada de aire deglutido los sujetos con aerofagia no presentan vómito. Aunque la mayor parte de los pacientes con síndrome de intestino irritable experimentan distensión y aumento del gas abdominal, no se considera que la aerofagia juegue un papel importante en el desarrollo de síntomas en estos pacientes, sino más bien trastornos de la motilidad, intolerancia e hipersensibilidad a alimentos, sobrepoblación bacteriana, malabsorción de carbohidratos, e hipersensibilidad visceral. Los criterios de Roma III definen aerofagia como: eructos repetitivos y molestos que ocurren varias veces por semana, durante los cuales se observa en for-

ma objetiva deglución de aire, y que ocurren por al menos 6 meses antes del diagnóstico.

Los estudios de gabinete convencionales como las radiografías simples de abdomen pueden mostrar asas intestinales y cavidad gástrica distendidos y ausencia de niveles hidroaéreos, pero no pueden documentar que la aerofagia haya sido el origen del gas intestinal.

Aunque es difícil documentar que un paciente tiene distensión relacionada a aerofagia, estudios recientes utilizando impedancia con pH-metría de 24 horas (IIM-pH) han demostrado que esto es posible, al observar episodios de deglución no asociados a alimentos, así como episodios múltiples de eructos de origen gástrico sin eructos supra-gástricos.

En un estudio pequeño, Hemmink y cols, evaluaron 10 pacientes con sospecha clínica de aerofagia, basada en síntomas y hallazgos radiológicos sugestivos (v.gr: burbuja gástrica grande, cantidades excesivas de gas en intestino, o dilatación colónica, realizando 3 comidas y 4 bebidas en tiempos fijos. Todos los pacientes tuvieron un número elevado de degluciones de aire durante el período de estudio, comparados con valores normales publicados previamente en controles sanos (521 ± 63 vs. $176/24$ hrs, $p < 0.001$).

Es importante distinguir entre síntomas agudos que pueden conllevar a una complicación severa, y aquellos con síntomas crónicos pero estables. No existen estudios controlados que hayan evaluado el tratamiento de aerofagia, por lo que el manejo proviene de opiniones de expertos.

En casos severos con distensión gastrointestinal aguda es razonable colocar una sonda nasogástrica para descompresión, y administrar un sedante para reducir las degluciones repetidas. En la mayoría de los pacientes los síntomas son crónicos, por lo que se ha recomendado terapia de lenguaje, cuyo objetivo específico es reducir la deglución de aire, sin embargo no hay estudios que documenten su beneficio en forma objetiva. Se ha propuesto también que el uso de medicamentos que disminuyen la formación de gas intestinal como dimeticona y simeticona podrían ser de utilidad, pero esto no ha sido documentado en estudios controlados.

ERUCTOS

Eructo se define como la salida audible de aire proveniente del esófago hacia la faringe. Existen dos tipos de eructo: gástrico y supra-gástrico.

Durante cada deglución, una pequeña cantidad de aire entra al esófago y es transportado hacia el estómago. La distensión gástrica, ocasionada por acumulación de aire deglutido, desencadena una respuesta vagal conocida como relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (RTEEI), como un mecanismo de descompresión para prevenir el paso de volúmenes grandes de gas a través del píloro hacia el intestino delgado. El eructo de origen gá-

trico (EG) es la salida de aire intra-gástrico deglutido durante una RTEEI. Los eventos que ocurren durante un EG pueden ser documentados mediante manometría esofágica convencional o de alta resolución, con o sin impedancia esofágica, y son:

1. La presión de la unión esofagogastrica (UEG) disminuye o se mantiene normal
2. Sin ocurrir un gradiente de presión esofágica antes del paso de aire, existe flujo retrogrado de gas hacia el esófago, observándose un fenómeno de cavidad común
3. El esfínter esofagico superior (EES) se relaja tras el inicio del flujo retrógrado de aire, pasando éste hacia la faringe.

La definición de Roma III para EG los describe como salida de aire desde el estómago, con aumento de la impedancia intraluminal desde la porción distal hacia el esófago proximal. Los EG ocurren entre 25 y 30 veces al día, son involuntarios, y se consideran de origen fisiológico.

En el eructo supra-gástrico (ESG), el aire es ingerido e inmediatamente expulsado sin entrar al estómago. No es un mecanismo reflejo sino un comportamiento aprendido. La combinación de técnicas innovadoras como la manometría esofágica de alta resolución e impedancia esofágica intraluminal (MEAR-IIM) ha permitido no solo definir los mecanismos fisiopatológicos que ocurren durante un ESG, sino que permiten diferenciar entre las dos formas de eructos.

Los ESG pueden ser desencadenados por 2 mecanismos posibles. En la mayoría de los pacientes (Figura 4) ocurren los siguientes eventos:

1. Movimiento del diafragma en dirección aboral, y aumento de la presión de la UEG
2. Disminución de la presión esofágica
3. Relajación del EES
4. Flujo y succión anterógrado de aire hacia el esófago, y
5. Aumento de la presión intraesofágica e intragástrica, ocasionando expulsión del aire hacia el esófago en dirección retrógrada, y la salida inmediata del mismo tras una maniobra de Valsalva.

En una minoría de personas se ha descrito un segundo mecanismo fisiopatológico, el cual inicia tras el paso de aire hacia el esófago inducido por la contracción simultánea de los músculos de la lengua y la faringe, seguido de expulsión asociada a esfuerzo en forma similar al primer mecanismo.

Los criterios diagnósticos de Roma III han definido a los ESG, como movimiento anterógrado de gas seguido de una expulsión rápida (incremento rápido de la impedancia de proximal a distal, con regreso rápido retrógrado al nivel basal). Los ESG ocurren con una mayor frecuencia que los gástricos, llegando a reportarse hasta 36 episodios durante un lapso de 90 minutos.

Para algunas personas, el paso excesivo y frecuente de eructos puede ser molesto. Los pacientes que se quejan de eructos excesivos en forma aislada, casi sin excepción padecen de ESG. Se ha reportado una alta prevalencia de ansiedad en estos pacientes, así como de trastornos obsesivos compulsivos, bulimia, e incluso encefalitis. Es raro encontrar enfermedad orgánica esófago-gástrica en personas con ESG.

La relevancia clínica que implica diferenciar entre EG y ESG ha sido evaluada en pacientes cuyo síntoma principal es eructos excesivos. Este grupo de pacientes tiene una mayor frecuencia de ESG pero no de EG. También se ha demostrado que los ESG desaparecen mientras el paciente habla, se distrae, y durante el sueño, y pueden aumentar al poner atención en el comportamiento de eructar. En un estudio publicado hace algunos años por Bredenoord y cols, se evaluaron 10 pacientes con aerofagia, a los cuales se les realizó una MAR-IIM durante un lapso de 2 horas, dividida en 4 periodos de 30 minutos: en el periodo 1 el paciente no sabía que estaba siendo grabado, en el 2 se le informó de la grabación, en el 3 se le distrajo llenando cuestionarios de síntomas, y en el 4 se evaluó sin distracción alguna. Se documentaron en total durante el estudio 1258 eructos en todos los pacientes, 51 EG, y el resto (1207, 96%) con evidencia de expulsión de aire en dirección oral casi inmediatamente después de entrar al esófago. Los EG se distribuyeron en forma similar en los cuatro periodos de estudio, sin embargo, los ESG aumentaron en forma significativa del periodo 1 al 2 (promedio y rango: 0, 0-32 vs. 30, 18-60 respectivamente). En el periodo 3 la incidencia de ESG disminuyó (promedio 14, rango 14-30), y en el periodo 4 aumentó (promedio 21, rango 10-49). Estos hallazgos confirmaron que cuando los pacientes con ESG no saben que están siendo evaluados, o bien son distraídos por otra actividad, disminuyen en forma consciente el número de eructos, lo cual es evidencia del papel que juegan los factores psicológicos y el posible beneficio de terapias de comportamiento.

Una vez documentado el diagnóstico por medio de monitoreo simultáneo de MAR-IIM, se debe además excluir la coexistencia de padecimientos similares como rumiación, o bien de otros comúnmente asociados como ERGE y dispepsia funcional.

Muchos pacientes con ERGE frecuentemente reportan eructos excesivos, los cuales pueden ser esporádicos, o bien asociarse a reflujos líquidos. Se ha demostrado que los pacientes con ERGE degluten aire más frecuentemente y tiene un mayor número de reflujos gaseosos comparados con controles sanos.

En un estudio publicado por el grupo de Kessing y Bredenoord, se evaluó la frecuencia y severidad de los episodios de eructos y su asociación con eventos de reflujo. Los investigadores incluyeron 90 pacientes referidos para realización de IIM-pH como parte de su evaluación de síntomas de reflujo, se utilizó un diario de síntomas, el cuestionario de severidad de reflujo (RDQ), la escala hospitalaria de depresión y ansiedad (HADS-A), y una escala de sínto-

mas de 3 puntos (ausencia o síntomas leves, moderados, o severos). Veinticuatro por ciento de los pacientes reportaron ausencia o síntomas leves, 31% síntomas moderados, y 44% síntomas severos. No hubo diferencias en la frecuencia media de EG aislados, o con componente de reflujo líquido, pero el número de ESG fue significativamente mayor en los pacientes con síntomas severos. Además, el número medio de ESG que coincidieron con un episodio de reflujo (ocurrencia del síntoma <1 minuto de diferencia del episodio de reflujo) también fue mayor en los sujetos que reportaron mayor severidad en sus síntomas. Al analizar mediante índices de síntomas, 31% de los EG y ESG fueron sintomáticos. Nuevamente, los ESG que coincidieron con un episodio de reflujo líquido se asociaron más frecuentemente a síntomas que los ESG aislados (50% vs 33%, $p<0.05$). A su vez, también los EG que contenían un componente líquido fueron percibidos con mayor frecuencia que los EG con solo gas (30% vs 22%, $p<0.05$).

Al comparar la frecuencia de ESG en sujetos sanos versus pacientes con síntomas típicos de ERGE, se ha publicado que los ESG ocurren con una mayor frecuencia asociados a episodios de reflujo ácido y débilmente ácido. Hemmink y cols, evaluaron 50 pacientes consecutivos con síntomas típicos de RGE y 10 voluntarios sanos, a los cuales se les realizó IIM-pH sin tratamiento médico (v.gr: sin inhibidor de bomba de protones (IBP)). Del grupo sintomático, 24 de 50 pacientes (48%) tuvieron ESG con una incidencia media de 13 por 24 h (rango 6-52), y en 5 de los 10 voluntarios sanos, 2 ESG promedio por 24 h (1-6). Todos los ESG ocurrieron en posición de pie. De un total de 726 ESG en 24 pacientes con síntomas, 48% de los ESG ocurrieron con una asociación temporal con los episodios de reflujo, observando 2 tipos de patrón: 1) ESG <1 s antes del reflujo (33% de todos los ESG y 75% de los ESG asociados a síntomas), y 2) ESG durante o en un intervalo de 4-10 s después del inicio del episodio de reflujo (20% de todos los ESG, y 52% de los ESG asociados a síntomas). De todos los eventos de reflujo ácido, 17% se asociaron a ESG, comparado con 12% de los episodios de reflujo ácido menor ($p=ns$). Este estudio concluye que los ESG pueden asociarse o pueden desencadenar eventos de reflujo.

Existe poca evidencia en torno al manejo de eructos excesivos, incluyendo ESG. El primer paso es reconfortar al paciente, explicándole la causa de los eructos. Debido a que se ha sugerido que los ESG son un trastorno del comportamiento, se ha propuesto la terapia cognitiva como forma de tratamiento. Durante ésta, se explica que los ESG son un comportamiento aprendido que puede ser desaprendido, y se muestra cómo controlarlo.

Una alternativa es la terapia de lenguaje. Después de una laringectomía, por ejemplo, es imposible hablar tras la resección de las cuerdas vocales, sin embargo, se ha logrado enseñar a hablar a estos pacientes con ayuda de sonidos provenientes del esófago inducidos mediante métodos de inyección y succión de aire, con un mecanismo llamado lenguaje esofágico. Al ser posible enseñar este tipo de comportamiento, se ha propuesto que es posible también revertir lo aprendido.

La única evidencia en la literatura de terapia de lenguaje para ESG proviene de un estudio abierto de Hemmink y cols, en el cual 11 pacientes con una duración promedio de síntomas de 2.1 años fueron referidos a un fisioterapeuta del lenguaje, familiar con el concepto de ESG. Durante la terapia, el primer paso consistió de una descripción del comportamiento de inyección o succión de aire, acompañado de entrenamiento de movimientos de la glotis, ejercicios vocales y de respiración. Se realizaron un total de 10 sesiones, y se evaluó la intensidad y frecuencia de los síntomas con una escala visual análoga. Solo 1 paciente no mejoró y se retiró del estudio. Del resto, 6 pacientes reportaron mejoría importante y 4 disminución leve de sus síntomas. No existen otros trabajos publicados que confirmen estos hallazgos.

Debido a que los pacientes con ESG no tienen una cantidad anormal de gas de origen gastrointestinal, el uso de medicamentos que reducen el mismo como dimeticona o simeticona no es útil en estos casos, así como tampoco una dieta de restricción de gas. Los pacientes con ERGE documentado, que además tienen ESG, pueden ser tratados de manera similar que el resto de los pacientes con ERGE, sin embargo, es controversial si el tratamiento afecta el número de ESG, e incluso se ha reportado que aquellos sometidos a cirugía anti-reflujo, pueden desarrollar un mayor número de ESG después del procedimiento.

Este tópico fue analizado en un trabajo publicado recientemente, en el cual 31 pacientes con ERGE fueron sometidos a funduplicatura tipo Nissen laparoscópica. A todos se les realizó manometría esofágica e IIM-pH antes y 6 meses después de la cirugía. Aunque el número de reflujos ácidos y débilmente ácidos disminuyó en forma marcada y significativa, los episodios de reflujo gaseoso disminuyeron en menor grado (35.6 a 25.7 episodios en promedio, $p=0.022$), y el número total de ESG aumentaron (20.8 a 46.0, $p=0.036$). Sin embargo, los autores reportaron que los ESG previamente asociados a reflujo desaparecieron (14.0 a 0.4, $p<0.001$).

Otra asociación común de eructos es dispepsia funcional (DF), cuya asociación puede ocurrir hasta en 80% de los casos. Los pacientes con DF degluten aire más frecuentemente que los sujetos sanos, aunque la causa no ha sido esclarecida. Se cree que una mayor cantidad de EG pueden ocurrir en respuesta a la sensación gástrica de malestar comúnmente vista en DF. La presencia de ESG no ha sido estudiada en pacientes con DF.

Finalmente, en aquellos casos en que los eructos excesivos se asocian a un trastorno psiquiátrico, éste debe ser tratado primero con los medicamentos adecuados.

HIPO

El término médico para hipo es singulto, y se define como contracciones espásticas involuntarias de los músculos respiratorios, frecuentemente diafrámicas unilaterales izquierdas, ocasionalmente bilaterales o que invo-

lucranse también los músculos intercostales. Solo cuando son múltiples y prolongados se consideran patológicos. Cuando el hipo dura más de 48 horas se denomina persistente, y por más de 1 mes se refiere como intratable.

El hipo es mediado por un arco reflejo que incluye a los nervios simpáticos, frénicos y aferentes vagales, tallo cerebral, y señales eferentes hacia el diafragma y los músculos intercostales. Existe una lista amplia de padecimientos asociados a singulto, los cuales incluyen:

1. Estimulación de nervios periféricos

- Padecimientos gastrointestinales (distensión esofágica, ERGE, distensión gástrica, úlcera gástrica, pancreatitis, colecistolitiasis)
- Padecimientos cardiovasculares (infarto miocárdico inferior, pericarditis)
- Compresión nerviosa local (bocio, tumores, linfadenopatía mediastinal, abscesos, colocación de catéteres centrales, intubación)
- Neuritis infecciosa (Herpes)
- Problemas pulmonares (Neumonía, asma, tumores)

2. Estimulación a nivel del sistema nervioso central

- EVC, tumores, meningoencefalitis, trauma, infección, uremia
- Medicamentos, drogas, alcohol, trastornos electrolíticos

De las múltiples causas de hipo, solo algunas se han documentado en forma definitiva como causa-efecto, e incluso con desaparición de este síntoma tras el tratamiento específico de la causa (v.gr: anticoagulantes para EVC isquémico). La mayoría de los episodios de hipo son transitorios y autolimitados. Cuando se sospecha un problema de origen esofágico, la realización de una IEM-PH puede ayudar a establecer la causa. De los padecimientos descritos en este capítulo, singulto es el único que no es considerado un trastorno funcional esofágico.

Se han descrito múltiples maniobras físicas y remedios caseros para el tratamiento del hipo, que van desde maniobras vagales, interrupción del ciclo respiratorio e inducción de hipercapnia, hasta estimulación mecánica de la nasofaringe y el esófago. Existe muy poca evidencia de la efectividad de algún tratamiento médico, y la mayor parte de evidencia proviene de reportes anecdóticos o bien de opinión de expertos. El medicamento mejor conocido para el tratamiento del hipo intratable es la clorpromazina, el cual se puede utilizar en casos severos a una dosis habitual de 25 mg 3 o 4 veces al día. Los agonistas GABA como el baclofeno han sido también estudiados, aunque la evidencia proviene de series pequeñas de casos. Existen también varios reportes aislados que han sugerido la efectividad de muchos otros medicamentos como carvedilol, midazolam, metoclopramida, amantadina, e incluso marihuana, así como de tratamientos alternativos como hipnosis o acupuntura. Cuando el tratamiento médico es inefectivo, se puede intentar un bloqueo neural guiado por ultrasonido, sección quirúrgica del mismo, o colocación de marcapasos en el nervio frénico.

RUMIACIÓN

Rumiación es un fenómeno que ocurre en forma normal en algunos animales cuyo estómago se encuentra dividido en múltiples cámaras, como ganado, ovejas o cabras, y en el cual después del paso del alimento hacia las dos cámaras gástricas proximales, éste regresa hacia el esófago y boca inducido por una onda de peristálsis retrograda y relajación del EEI. A continuación el animal vuelve a masticar y deglutir el alimento previamente regurgitado, para disminuir el tamaño de las partículas alimentarias.

El síndrome de rumiación en humanos, definido por los criterios de Roma I y II, se caracteriza por regurgitación repetitiva y sin esfuerzo de alimento recientemente ingerido, no precedido por náusea o arqueo, el cual es nuevamente masticado y deglutido, o expulsado fuera de la cavidad oral, sin evidencia de enfermedad estructural. En la definición de Roma II, se agregó el criterio de ausencia de dolor abdominal, pirosis o náusea, y que puede ocurrir en el periodo postprandial cesando cuando el sabor del alimento se vuelve ácido. El comité de Roma III ha basado su definición en los criterios de Roma II en población pediátrica, aunque los criterios en adultos, población adolescente y niños tienen ciertas diferencias (Cuadro 1). Se desconoce cuál es la incidencia y prevalencia, pero de acuerdo al número de casos vistos en centros de referencia, se considera un padecimiento poco común.

Un evento de rumiación es caracterizado por aumento súbito en la presión intra-gástrica generado por una contracción voluntaria de la musculatura de la pared abdominal, que precede o coincide con un movimiento retrógrado de contenido gástrico hacia el esófago. Se ha sugerido que una extensión hacia delante de la cabeza ayuda a relajar el EES. Además, el EEI debe relajarse para permitir el regreso del contenido alimentario. Esta relajación puede deberse a varios mecanismos:

1. Hipotensión del EEI
2. Relajación transitoria del EEI
3. Respuesta exagerada al llenado gástrico, asociada a presiones bajas del fondo gástrico, o
4. Relajación voluntaria aprendida de la crura diafragmática que permite que el aumento de la presión intra-gástrica postprandial supere la resistencia al flujo retrogrado del EEI.

El diagnóstico de rumiación frecuentemente pasa inadvertido, y puede confundirse con facilidad con regurgitación secundaria a ERGE o con vómito asociado a gastroparesia. Originalmente, el síndrome fue descrito en niños con discapacidad, pero ahora se sabe que ocurre en personas de todas las edades, particularmente en mujeres. Se han descrito asociaciones con eventos de estrés previos al inicio de síntomas, así como con trastornos alimentarios como bulimia nervosa. Hasta 20% de los bulímicos pueden tener rumiación, y 17% de las mujeres con rumiación tienen antecedentes de

bulimia. Este subgrupo particular de pacientes tienden a expeler el alimento regurgitado en lugar de volver a deglutirlo.

En casos típicos el diagnóstico es fácil y puede hacerse en base a síntomas, ya que la regurgitación repetida inicia unos pocos minutos después de iniciado el alimento, la cual puede continuar hasta por 2 horas más. Para el paciente, el material regurgitado es reconocido como alimento, le es placentero, y puede expulsarlo o vuelto a deglutir, lo cual lo diferencia del vómito. La distinción entre rumiación y regurgitación asociada a ERGE es difícil, tanto clínicamente como en endoscopia, ya que en ambos casos puede observarse esofagitis erosiva. La IIM-pH de un paciente con rumiación puede fácilmente ser interpretada como reflujo patológico. Sin embargo, al analizar detenidamente los trazos puede observarse un inusual número de eventos repetidos de reflujo ácido en la primera media hora postprandial, un patrón errático de movimientos del bolo anterógrado y retrógrado de la impedancia, y ausencia de eventos nocturnos.

Si a pesar de estos hallazgos el diagnóstico es incierto, ya sea para el médico o el paciente, puede realizarse una manometría esofágica convencional con un sensor situado en el estómago, combinada con impedancia, la cual puede confirmar el diagnóstico y distinguir entre rumiación y regurgitación asociada a ERGE. Durante el estudio, se administra alimento y se monitoriza el periodo postprandial. En los eventos de rumiación, la manometría detecta en primer lugar un aumento de la presión intragástrica, llamada “onda R”, seguido de flujo retrogrado intraesofágico detectado por impedancia.

Más recientemente, la combinación de MAR con impedancia estacionaria ha demostrado la mayor eficacia diagnóstica al demostrar combinaciones de ESG y rumiación. Un trabajo reciente publicado por Tucker y cols., evaluó en forma retrolectiva 46 pacientes consecutivos con diagnóstico de rumiación o eructos por MAR con o sin impedancia. El objetivo primario del estudio fue evaluar si estos trastornos eran respuestas a estímulos digestivos nocivos, y como objetivo secundario observar la respuesta a biorretroalimentación. Del grupo inicial solo 8 (17%) tenían sospecha clínica de rumiación, con síntomas por 23 meses en promedio (rango 12-39). Treinta y cinco de 46 (76%) tuvieron rumiación clásica con onda R gástrica y posterior retorno de contenido gástrico a través del EEI, 11% presentaron rumiación “asociada a reflujo”, con ondas R durante los eventos de reflujo, y 6% ESG. En 3 casos se identificó una causa secundaria de síntomas (un pseudoquistes pancreático con herniación a través del hiato diafragmático, adherencias por cirugía abdominal previa, y un caso con ERGE asociado a rumiación).

Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo: 59% no mejoraron con IBP, 35% tuvieron respuesta parcial, 67% usaron anti-eméticos con respuestas variables pero sin desaparición total de síntomas, y algunos recibieron varias terapias diversas, incluyendo antidepresivos tricíclicos, antieméticos, opiáceos, además de terapia cognitiva e inyección de toxina botulínica en la UEG o en región prepilórica, todos sin respuesta. A 5 pacien-

tes se les había practicado funduplicatura, 2 con respuesta temporal y reaparición espontánea de síntomas. Todos los pacientes recibieron al menos una sesión de biorretroalimentación, con mejoría reportada en 20 de 46 casos (43%), incluidos 3 casos de ESG. Los resultados de este estudio muestran algunas deficiencias metodológicas así como la debilidad estadística asociada a estudios retrolectivos, por lo que se requieren estudios prospectivos mejor diseñados y cuyo objetivo primario sea evaluar la efectividad de la biorretroalimentación.

Hasta la fecha, no existen estudios controlados que demuestren que algún tratamiento sea efectivo en rumiación, y la evidencia disponible consiste de series de casos. Se debe explicar al paciente el origen de sus síntomas, los mecanismos detrás de los eventos de rumiación, y cómo modificar este hábito. La terapia de comportamiento consiste en aprender y usar técnicas para revertir hábitos. En este caso debe usarse la respiración usando el diafragma durante el periodo postprandial, lo cual compite con la necesidad de regurgitar. La respiración diafragmática puede ser aprendida colocando una mano sobre el pecho y otra sobre el abdomen, e instruyendo al paciente para que solo la mano sobre el abdomen se mueva durante la respiración. Con esta técnica, se ha reportado desaparición de la rumiación en 30 a 66%, y mejoría en 20-55% de los pacientes. También se ha propuesto en la población pediátrica el uso de goma de mascar con buenos resultados aunque la evidencia proviene de reportes de casos.

En teoría, el restablecer la función de barrera del EEI debería ser efectiva para evitar episodios de rumiación, sin embargo los resultados con cirugía antirreflujo son contradictorios, reportándose incluso empeoramiento a largo plazo de los síntomas, con arqueo, síndrome de burbuja gástrica y gastroparesia como complicaciones ocasionales. El tratamiento médico ha sido evaluado mediante el uso de IBP sin mejoría, y procinéticos solos o en combinación con resultados conflictivos. Recientemente se publicó un artículo que evaluó la utilidad del baclofeno, un agonista de receptor B del ácido gamma-aminobutírico (GABA-B). En este estudio, se analizaron los trazos de MAR-IIM de 12 pacientes con sospecha clínica de rumiación o ESG antes y durante el tratamiento con baclofeno 10 mg tres veces al día. Treinta minutos después de iniciar los trazos, se les administró a los pacientes una comida sólida de 1000 kcal, y se les pidió registrar sus síntomas durante el periodo siguiente de evaluación. Un promedio de 20 eructos sintomáticos (rango 4-25) y 9 regurgitaciones (rango 0-11) se registraron en forma basal. Durante el tratamiento con baclofén, tanto el número de episodios de eructos (promedio 6, rango 2-22) como regurgitación (promedio 1, rango 0-13) disminuyeron en forma significativa con respecto al basal ($p=0.01$). Se identificaron 473 episodios de flujo de aire en forma basal (42 reflujo, 192 rumiación, 188 ESG y 42 aerofagia), y solo 282 durante el tratamiento (32 reflujo, 99 rumiación, 123 ESG, 13 aerofagia) ($p=0.02$). Al analizar los cambios en presión del EEI con los eventos de reflujo, la reducción de los mismos correlacionó con el aumento de la presión del EEI ($r=0.62$, $p=0.03$) y con la reducción en la frecuencia de la deglución ($r=0.64$, $p=0.02$). Aún se requieren estudios controlados y con un

mayor número de pacientes, así como con seguimientos a mediano y largo plazo para confirmar estos hallazgos.

CONCLUSIONES

1. Aerofagia es un padecimiento que la mayor parte de las veces es crónico y estable, pero ocasionalmente se puede asociar a complicaciones agudas severas que requieren descompresión gástrica. El tratamiento es empírico y proviene de opiniones de expertos.
2. Los eructos pueden dividirse en gástricos y supragástricos. Los primeros se consideran fisiológicos, y los segundos una conducta aprendida. Puede diferenciarse entre ambos con una manometría con impedancia. El tratamiento es controversial, siendo la terapia de lenguaje la alternativa aunque la evidencia de su beneficio es escasa.
3. El hipo o singulto no es un trastorno funcional esofágico, y ocurre por un mecanismo reflejo mediado por el vago. Las medidas terapéuticas dirigidas a la causa pueden desaparecer el síntoma.
4. La rumiación es un hábito normal en ciertos animales, pero patológico en humanos. Una manometría de alta resolución con impedancia puede evaluar la secuencia de eventos que ocurren durante los síntomas. No existe tratamiento médico o quirúrgico exitoso, aunque un estudio pequeño reportó beneficio con baclofeno. La terapia de comportamiento y la biorretroalimentación son de utilidad limitada.

Cuadro 1.
Criterios diagnósticos de Roma II para síndrome de rumiación

<p>Síndrome de rumiación en adultos</p> <p>Debe de incluir los 2 siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Regurgitación persistente o recurrente de alimento recientemente ingerido hacia la boca con expulsión o re-masticación y re-deglución 2. Regurgitación no es precedida por arqueo <p>Criterios de apoyo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Los eventos de regurgitación usualmente no son precedidos por náusea 2. El evento cede cuando el material regurgitado se vuelve ácido 3. El material regurgitado contiene alimento reconocido con sabor placentero
<p>Síndrome de rumiación en adolescentes</p> <p>Debe de incluir todo lo siguiente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Regurgitación repetida indolora con re-masticación o re-deglución de alimento que: <ol style="list-style-type: none"> a. Inicia pronto después de ingestión de comida b. No ocurre durante el sueño c. No responde a tratamiento estándar para ERGE 2. No arqueo 3. No evidencia de proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique los síntomas
<p>Síndrome de rumiación en infantes</p> <p>Debe de incluir todo lo siguiente por al menos 3 meses:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Contracciones repetidas de los músculos abdominales, diafragma y lengua 2. Regurgitación de contenido gástrico hacia la boca, el cual es expectorado o re-masticado y re-deglutido 3. Tres o más de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a. Inicio entre los 3 y 8 meses de edad b. No responde a manejo por ERGE, anticolinérgicos, restricción manual, cambios de fórmula y alimentación oral o por gastrostomía c. Sin signos de náusea o malestar d. No ocurre durante el sueño o cuando el infante interactúa con otras personas en su ambiente

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-79
2. Van der Kolk MB, Bender MH, Goris RJ. Acute abdomen in mentally retarded patients: role of aerophagia. Report of nine cases. *Eur J Surg* 1999;165: 507-11
3. Hemmink GJ, Weusten BL, Bredenoord AJ, et al. Aerophagia: excessive air swallowing demonstrated by esophageal impedance monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009, 7(10):1127-9
4. Bredenoord AJ, Weusten BL, Sifrim D, et al. Aerophagia, gastric, and supragastric belching: a study using intraluminal electrical impedance monitoring. *Gut* 2004;53:1561-6
5. Bredenoord AJ. Excessive belching and aerophagia. *Dis Esophagus* 2010, 23: 347-52
6. Bredenoord AJ. Management of Belching, Hiccups, and Aerophagia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013, 11:6-12
7. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJPM. Mechanisms of gastric and supragastric belching: a study using concurring high-resolution manometry and impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil* 2012, 24:e573-e579
8. Kahrilas PJ, Doods WJ, Dent J, et al. Upper esophageal sphincter function during belching. *Gastroenterology* 1986, 91:133-40
9. Wijk MP, Sifrim D, Rommel N, et al. Characterization of intraluminal impedance patterns associated with gas reflux in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2009, 21:825-e55
10. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Timmer R, Smout AJPM. Psychological Factors affect the Frequency of Belching in Patients with Aerophagia. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:2777-81
11. Hemmink GJM, Bredenoord AJ, Weusten BLM, et al. Supragastric belching in patients with reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009, 104: 1992-7
12. Kessing BF, Bredenoord AJ, Velosa M, Smout AJPM. Supragastric belches are the main determinants of troublesome belching symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1073-9
13. Hemmink GJ, Ten Cate L, Bredenoord AJ, et al. Speech therapy in patients with excessive supragastric belching: a pilot study. *Neurogastroenterol Motil* 2010, 22:24-28, e2-3
14. Broeders JAJ, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, et al. Effects of anti reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut* 2011, 60: 435-41
15. Ramirez FC, Graham DY. Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double-blind randomized, controlled, cross-over study. *Am J Gastroenterol* 1992, 87:1789-91
16. Tack J, Blondeau K, Boecxstaens V, Rommel N. Review article: the pathophysiology, differential diagnosis and management of rumination syndrome. *Aliment Pharm Ther* 2011, 33:782-88
17. Fairburn CG, Cooper PJ. Rumination in bulimia nervosa. *Br Med J* 1984;288:826-7
18. O'Brien MD, Bruce BK, Camilleri M. The rumination syndrome: clinical features rather than manometric diagnosis. *Gastroenterology* 1995;108:1024-9
19. Tutuian R, Castell DO. Rumination documented by using combined multichannel intraluminal impedance and manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:340-3
20. Tucker E, Knowles K, Wright J, Fox MR. Rumination variations: aetiology and classification of abnormal behavioural responses to digestive symptoms based on high resolution manometry studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 37:263-74
21. Blondeau K, Boecxstaens V, Rommel N, et al. Baclofen improves symptoms and reduces postprandial flow events in patients with rumination and supragastric belching. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:379-84

DISPEPSIA FUNCIONAL: TRATAMIENTO EN 2014

Dra. María Victoria Bielsa Fernández

INTRODUCCIÓN

Según los criterios de Roma III, la dispepsia funcional se caracteriza por síntomas (dolorosos o no) que se perciben o parecen originarse en el tubo digestivo alto, pero no son secundarios a enfermedades orgánicas, sistémicas o metabólicas. Y se identifican dos tipos: a) Síndrome de malestar (distress) postprandial (SMP) que incluiría los síntomas de saciedad temprana y/o plenitud postprandial molesta, obviamente desencadenados por la ingesta de alimentos y b) Síndrome de dolor epigástrico (SDE), que incluye ardor y/o dolor epigástrico, en ambos tipos puede haber náusea, distensión, eructos y muy ocasionalmente vómitos (figura 1). Los expertos del grupo Roma, aclaran que pueden coexistir los 2 tipos y si los síntomas han estado presentes varias veces a la semana durante los últimos 3 meses, habiendo iniciado al menos 6 meses antes y después de haber descartado enfermedad orgánica con al menos una endoscopia de tubo digestivo alto, podríamos entonces establecer el diagnóstico de dispepsia funcional.

Los mecanismos fisiopatológicos asociados con los 2 diferentes patrones o tipos de dispepsia y por lo tanto probablemente involucrados en la generación de los diferentes cuadros sintomáticos incluyen retardo en el vaciamiento gástrico, alteración de la acomodación fúndica de una comida, e hipersensibilidad ante la distensión y a los estímulos químicos intraluminales, procesamiento central anormal de las diferentes señales aferentes y alteraciones psicológicas ⁽¹⁾.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES

Las diferentes guías, así como los algoritmos de la fundación Roma, sobre diagnóstico y manejo de la dispepsia funcional (que no es lo mismo que dispepsia no investigada), recomiendan iniciar terapia empírica utilizando medicamentos inhibidores de la secreción ácida y/o procinéticos, así como buscar y tratar al *H. pylori*, especialmente en poblaciones con alta prevalencia de la bacteria como lo es México ^(2,3).

Se ha publicado que la endoscopia temprana, es inoperante desde el punto de vista costo costo-efectividad, como estrategia inicial en el manejo de

la DF no complicada o de corta duración, como lo demuestra un estudio aleatorio controlado, de seguimiento a largo plazo (media de 6.7 años) que demostró que la estrategia de buscar y tratar el *H. pylori*, es tan eficaz como el realizar una endoscopia temprana a los pacientes con DF en centros de atención primaria ⁴.

También se proponen modificaciones dietéticas como coadyuvante en el manejo de la DF, tales como evitar el consumo de cafeína, alcohol, grasas comidas condimentadas y antiinflamatorios no esteroideos, así como hacer comidas menos abundantes y más frecuentes; Sin embargo no existe evidencia contundente acerca de estas recomendaciones y en la práctica clínica, solo una minoría de los pacientes se benefician con estas medidas ⁵.

INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN DE ÁCIDO

Tanto los antagonistas de los receptores H₂ (ARH₂), como los inhibidores de la bomba de protones se utilizan en el manejo de la DF tipo SDE. Si bien generalmente se acepta que los IBP son más efectivos que los ARH₂, existe evidencia científica que una buena estrategia sería iniciar con estos últimos y reservar los IBP para aquellos pacientes que no respondieron a los antagonistas H₂.

Un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego, reporta que en los pacientes que no respondieron al tratamiento inicial con ARH₂ a los que se les dio tratamiento subsecuente con IBP, obtuvieron un éxito del 70%) y fue mejor desde el punto de vista costo-efectividad que el haber iniciado con IBP y posteriormente descender a ARH₂ (IC 0.7 – 1.3). Evidencia que sugiere que al menos en los centros de atención primaria o médicos de primer contacto, sería mejor iniciar con ARH₂ y reservar el uso de IBP como una segunda línea de tratamiento ⁶.

PROCINÉTICOS

El uso de medicamentos que promueven la motilidad, deben ser considerados como la primera línea de tratamiento en aquellos pacientes que presentan DF del tipo SMP, entre los medicamentos procinéticos que se mencionan a continuación, algunos no están aprobados por la FDA (food and drug administration) o no están disponibles en los E.U.A, pero si en México y otros aún no están disponibles en nuestro país.

BLOQUEADORES DOPAMINÉRGICOS

Domperidona* y metoclopramida*: Al bloquear los receptores periféricos de dopamina, aumentan la presión del esfínter esofágico inferior, favorecen la motilidad antro pilórica y aceleran el vaciamiento gástrico. Pero son los pocos estudios publicados sobre el uso de estos medicamentos y la evidencia existente es débil como para apoyar su uso en el manejo de la DF.

Vale la pena recordar que la metoclopramida cruza la barrera hematoencefálica y causa síntomas extrapiramidales, por lo que su uso crónico (por más de 3 meses), está contraindicado en el paciente adulto mayor y en aquellos con padecimientos neurológicos incluyendo enfermedad de Parkinson. La domperidona no cruza la barrera y por lo tanto no causa síntomas extrapiramidales, por lo que sería una alternativa más segura.

AGONISTAS DE RECEPTORES DE SEROTONINA (5HT4)

Prucaloprida*, levosulpirida*, mosaprida*, cleboprida*, itoprida*, renzaprida, naronaprida, alizaprida, tegaserod* y cisaprida*: Estos principalmente actúan estimulando la motilidad gastro intestinal, aumentan algunas secreciones intestinales y reducen la hipersensibilidad visceral; Pueden también tener acción sobre los receptores 2 de dopamina y ejercer efectos similares que los bloqueadores dopaminérgicos.

De los anteriormente mencionados, prucaloprida, cleboprida y tegaserod han demostrado ser eficaces en el manejo del estreñimiento crónico, pero de poca utilidad en la DF. Los estudios publicados sobre el uso de mosaprida e itoprida en DF arrojan resultados desalentadores, aunque superiores a placebo, aunque en nuestro país está aprobado bajo la acción terapéutica de gastrocinético y antiemético. De la utilidad de levosulpirida en DF, solo hay un estudio realizado en 140 pacientes, en el que se demuestra que este procinético es igual de eficaz que cisaprida en el tratamiento de dispepsia funcional tipo dismotilidad ⁷.

Existen diferentes estudios que apoyan el uso de cisaprida, aunque debido a la gravedad de efectos secundarios y sus múltiples interacciones medicamentosas, debe ser utilizada con mucha prudencia y en muchos países ha sido retirada del mercado ⁸.

INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

Acotiamida el único agente de este tipo, aumenta los niveles de acetilcolina, dando por resultado un aceleramiento en la acomodación y el vaciamiento gástricos ⁵. La acotiamida es el primer medicamento aprobado mundialmente para el manejo de DF, diagnosticada con los criterios de Roma III, esta aprobación ocurrió en Japón y actualmente se están preparando estudios fase III en Europa y se están llevando a cabo estudios fase II en EUA y Europa ⁹.

MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS

Los antidepresivos del tipo IsRS, IsRSN y ATC (Inhibidores de la recaptura de serotonina, Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina y antidepresivos tricíclicos): Fluoxetina*, paroxetina*, venlafaxina* y amitriptilina*. Aunque el mecanismo específico por el que son de utilidad en el tratamiento de diferentes trastornos funcionales digestivos, incluyendo a

la DF, no ha sido demostrado, las posibles explicaciones incluyen el control de alteraciones psicológicas concomitantes frecuentemente encontradas en los pacientes con trastornos funcionales, disminución del dolor neuropático visceral (especialmente los agentes tricíclicos) y podrían promover el tránsito intestinal ⁸.

Algunos ansiolíticos como la Buspirona* y la tandospirona, activan los receptores 5HT en las terminaciones nerviosas provocando relajación del estómago proximal⁵ y la acomodación gástrica, así como disminuir la hipersensibilidad visceral ⁸.

AGONISTAS SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES K-OPIOIDES

Asimadoline parece disminuir la percepción del dolor periférico y aparentemente también aumenta el máximo volumen gástrico tolerado, así teóricamente, este medicamento, sería efectivo en el manejo de DF tipo SDE ¹⁰. Todos los medicamentos marcados*, están disponibles en México.

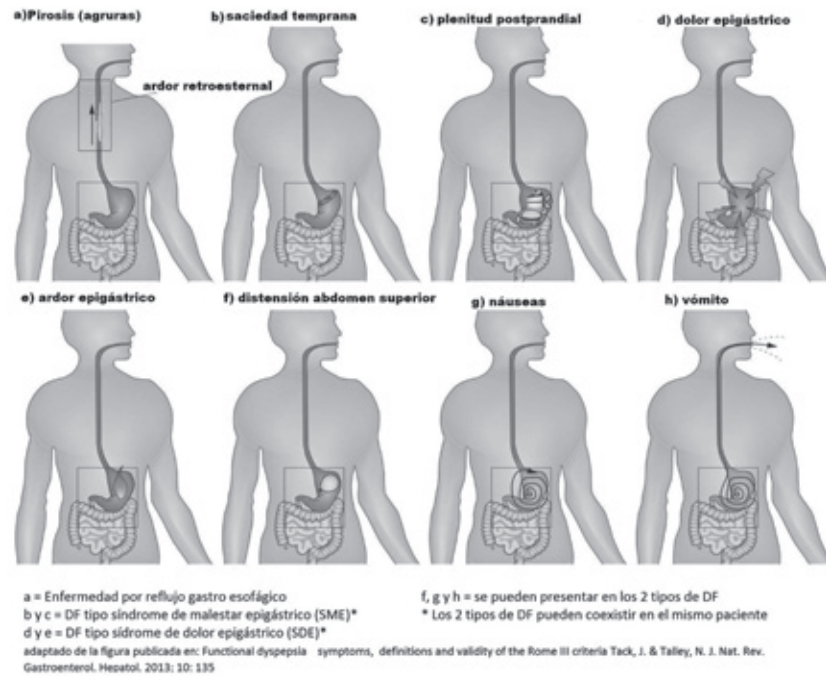
MEDICINA ALTERNATIVA

Existen publicaciones de manejo a base de acupuntura, psicoterapia o hipnosis que podrían ser complementarios al manejo farmacológico de la DF.

CONCLUSIÓN

Existen muchas alternativas terapéuticas para el manejo de la DF, pero una buena historia clínica, haciendo una buena semiología de los síntomas de cada paciente en particular, así como descartando efectos secundarios de medicamentos o síntomas de una enfermedad sistémica, continúa siendo piedra angular en la evaluación y manejo iniciales del paciente con DF. Aún hacen falta estudios a gran escala, aleatorizados y controlados para mejorar el manejo de los pacientes con dispepsia funcional ⁸.

Figura 1.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farré R, VanHeel H, Vanuytsel T et al. In Functional Dyspepsia, Hypersensitivity to Postprandial Distention Correlates With Meal-Related Symptom Severity. *Gastroenterology* 2013; 145: 566–73
2. Tack J, Talley NJ. Algoritmos de la Fundación de Roma para Diagnóstico de Síntomas Gastrointestinales Comunes en Español. *Rev Gastro Méx* 2010; 74(4): 463-71
3. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*. 2011 28;171(21):1929-36
4. Lassen, A. T., Hallas, J. & Schaffalitzky de Muckadell, O. B. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut* 2004; 53: 1758–1763
5. Camilleri, M. & Stanghellini, V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 187–94
6. van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2 receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 215-25
7. Mearin, F. et al. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2: 301 – 8
8. Moshiree B, Barboza J, Talley N. An update on current pharmacotherapy options for dyspepsia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14(13):1737-1753
9. Nolan ML, Scot LJ. Acotiamide: First Global Approval. *Drugs* 2013; 73: 1377 -83
10. Talley NJ, Choung RS, Camilleri M, et al. Asimadoline, a kappa-opioid agonist, and satiation in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1122-31.

GASTROPARESIA

Dr Jorge Ibarra Palomino

INTRODUCCIÓN

La gastroparesia (GP) es un síndrome definido objetivamente por retraso del vaciamiento gástrico (RVG), ausencia de obstrucción mecánica y presencia de síntomas cardinales, incluyendo saciedad temprana, sensación de “llenura postprandial”, náuseas, vómitos, distensión y dolor abdominal superior ⁽¹⁾. Existe sobreposición de síntomas con gastritis secundaria a infección por *H. pylori* y dispepsia funcional. Los síntomas no tienen buena correlación con vaciamiento gástrico. La presencia de náuseas, vómitos, saciedad temprana y llenura postprandial correlacionan mejor con vaciamiento gástrico retrasado que el dolor y la distensión abdominal ⁽²⁻³⁾.

La incidencia exacta de gastroparesia se desconoce; sin embargo, se estima que afecta 4-5% de la población ⁽⁴⁾. Aproximadamente 25-55% de pacientes con diabetes insulino-dependientes tienen gastroparesia diabética, y la frecuencia es ligeramente mayor en pacientes con diabetes tipo II. ⁽⁵⁻⁶⁾ La gastroparesia a largo plazo puede asociarse con esofagitis, síndrome de Mallory-Weiss y enfermedad péptica ulcerosa severa ⁽⁷⁾. La gastroparesia impacta directamente en la calidad de vida de los pacientes ⁽⁸⁻⁹⁾, ya que aumenta los costos de la atención médica debido a múltiples consultas, admisiones a urgencia y hospitalizaciones. La GP está asociada a mayor morbi-mortalidad ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

ETIOLOGÍA

Existen tres principales causas que explican la mayoría de los casos de gastroparesia: diabetes (29%), postquirúrgica (13%) e idiopática (36%). ⁽¹⁰⁾ La Diabetes Mellitus (DM) es la enfermedad sistémica más comúnmente asociada con gastroparesia. El RVG es más evidente en pacientes con DM tipo I ⁽¹²⁾.

Gastroparesia idiopática (GPI) se refiere a pacientes con RVG sin ninguna anomalía primaria subyacente. Representa probablemente la forma más común de GP ⁽¹²⁻¹³⁾, la mayoría son mujeres, típicamente jóvenes de mediana edad. Los síntomas de GPI se superponen con dispepsia funcional (DF) y en ocasiones es difícil diferenciarlos, aunque el dolor y/o malestar abdominal

típicamente es el síntoma predominante en DF, mientras que las náuseas, vómitos, saciedad temprana y distensión abdominal predominan en la GP. Por lo anterior, la medición del vaciamiento gástrico puede ayudar a definir mejor las estrategias de tratamiento ⁽⁵¹⁾.

Un subgrupo de pacientes con GP reportan un inicio súbito de síntomas gastrointestinales después manifestaciones clínicas sugestivas de infección viral ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ y cuyos síntomas pueden persistir hasta 12 meses después de la curación de la infección viral. En general, el curso de GP postvirales es benigno sin neuropatía autonómica asociada; sólo una minoría de pacientes con infecciones por citomegalovirus, Epstein-Barr o Varicella Zoster pueden desarrollar una forma de neuropatía autonómica con lenta resolución y peor pronóstico ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Gastroparesia post-quirúrgica (GPQ) La GPQ representa la 3ª causa más común de GP. Antes, la mayoría de los casos ocurrían después de vagotomía en casos de enfermedad ulcerosa péptica complicada o refractaria, sin embargo, actualmente los casos de GP están asociados a un procedimiento antireflujo, posiblemente por lesión del nervio vago, a una cirugía bariátrica del tipo de la derivación gastroyeyunal o gastroplastía. La gastroyeyuno-anastomosis en Y-Roux predispone a vaciamiento lento del remanente gástrico y tránsito lento del asa eferente denervada de Roux. La GP por esta cirugía está caracterizada por dolor postprandial, náuseas, vómitos, particularmente difícil de manejar y su severidad está en relación a la longitud del asa en Y (generalmente, 25cm, ideal para evitar estasis).

Las causas de **gastroparesia iatrogénica (GPI)** además de las GPQ incluyen fármacos analgésicos opiáceos, anticolinérgicos y algunos hipoglucemiantes. Los agonistas opiáceos como morfina, oxicodona, tapentadol y en menor grado tramadol ^(18-19 y 20) producen RVG con náuseas y vómitos. Los análogos GLP-1 como exenatide, usado para el tratamiento de DM tipo II puede retrasar el vaciamiento gástrico. Otras causas más raras de GP son las enfermedades que afectan el control neural extrínseco como en la enfermedad de Parkinson, amiloidosis o síndrome paraneoplásico, o patologías que provocan fibrosis de la capa muscular gástrica como ocurre en la escleroderma ⁽⁵¹⁾.

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA GASTROPARESIA

El manejo apropiado de la GP depende de la gravedad de la enfermedad. Existen múltiples escalas de severidad para evaluar la GP, sin embargo, las dos más comúnmente usadas son el índice de síntomas cardinales de gastroparesia (GCSI,) que es un sistema de puntaje validado y la escala de puntaje de Abell ⁽⁵²⁾. La escala GCSI resulta de la suma de tres variables (rango del 1-3) para los tres principales complejos de síntomas ("llenura postprandial" / saciedad precoz, náuseas/vómitos y distensión). La escala de Abell evalúa la severidad de GP en tres grados: Grado I incluye pacientes con síntomas leves intermitentes controlados con sólo la modificación o ajuste

de la dieta. Grado II son pacientes con síntomas moderadamente severos sin pérdida de peso que requieren procinéticos más antieméticos para el control de los síntomas. Grado III son pacientes refractarios a medicamentos que requieren atención médica frecuente en sala de urgencias para manejo con líquidos intravenosos, medicamentos y nutrición parenteral con terapia endoscópica o quirúrgica ⁽⁵²⁾.

DIAGNÓSTICO

Existen tres pruebas que objetivamente demuestran RVG: gamagrafía con comida marcada, cápsula inteligente y pruebas de aliento ⁽⁵¹⁾.

Para realizar cualquier prueba diagnóstica de RVG, se deben suspender los fármacos que puedan retrasar vaciamiento gástrico. Para la mayoría de los medicamentos se recomienda dejar de tomarlos por lo menos 48-72 horas, incluyendo analgésicos opiáceos y agentes anticolinérgicos que pueden provocar falsamente RVG, al contrario de fármacos como metoclopramida, domperidona y eritromicina que pueden resultar en un vaciado gástrico normal o acelerado. La hiperglucemia (>200mg/dl) retrasa el vaciamiento gástrico en pacientes diabéticos ⁽⁵¹⁾.

1. Gamagrafía: La prueba diagnóstica convencional para medir vaciamiento gástrico es el estudio de gamagrafía ⁽²¹⁻²²⁾. El vaciamiento gástrico medido por gamagrafía con comida sólida marcada con radioisótopos, se considera el estándar de oro para el diagnóstico de RVG, ya que cuantifica el vaciamiento de una comida calórica fisiológica. Para ello, la mayoría de los centros hospitalarios usan generalmente un sándwich de huevo marcados con Tc99 como alimento de prueba. Las imágenes gamagraficas se obtienen en proyecciones anterior y posterior en forma basal, 1, 2 y 4 horas respectivamente ⁽²²⁾. La evaluación del vaciamiento gástrico con líquidos tiene una baja sensibilidad diagnóstica ⁽²³⁾. La medición del vaciamiento gástrico para líquidos en forma simultánea o en conjunto con sólidos se asocia a una mayor sensibilidad para GP en pacientes con síntomas gastrointestinales superiores ⁽²⁴⁻²⁵⁾. La significancia clínica de RVG para líquidos no se ha evaluado en términos de su valor predictivo de respuesta de al tratamiento ⁽²⁶⁾. El parámetro más confiable para reportar vaciamiento es el porcentaje de retención gástrica a las 4 horas; el vaciamiento, considerándose como anormal una retención del más del 10% de la comida marcada con el radioisótopo ⁽²⁷⁻²⁸⁾.

2. Cápsula inteligente (CI): La CI mide simultáneamente pH, presión y temperatura. El vaciamiento gástrico se determina midiendo el tiempo de permanencia de la cápsula en el estómago. El tiempo de estancia de la cápsula en estómago tiene una buena correlación del 85% con el T-90% de vaciamiento gástrico (o sea, el tiempo transcurrido cuando sólo existe 10% de alimento remanente en estómago) ⁽²⁹⁾. La correlación en general entre el vaciamiento gástrico medido por CI y el VG por gamagrafía a las 4 horas es de 0.73. El tiempo de estancia gástrica de la cápsula > 5

horas fue mejor para diferenciar pacientes con RVG o VG normal medido por gamagrama realizado simultáneamente, con sensibilidad del 83% y especificidad de 83% ⁽⁵¹⁾.

3. Prueba de aliento (PA): La PA se ha usado para fines clínicos y de investigación para determinar VG ⁽³⁰⁾. Esta prueba de aliento se realiza utilizando octanoato o espirulina marcado con C13 ⁽³¹⁾ ofrece resultados reproducibles que correlacionan con resultados de VG por gamagrama y correlaciona con la respuesta a terapia farmacológica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El vómito de un paciente puede ser difícil de diferenciar de la regurgitación en enfermedad por reflujo gastroesofágico o la regurgitación del síndrome de rumiación. Típicamente la regurgitación repetitiva sin esfuerzo del síndrome de rumiación ocurre dentro de los 15 minutos después de ingerir algún alimento, mientras que el vómito de GP ocurre en forma más tardía ⁽³²⁻³³⁾. Los trastornos alimentarios como anorexia o bulimia pueden presentarse con cuadros similares a GP. En los pacientes con anorexia nervosa, los síntomas gastrointestinales comunes son pérdida de apetito, saciedad temprana, "llenura postprandial", malestar abdominal, náuseas y vómito. Interesantemente, la pérdida de peso en estos pacientes provoca RVG en forma compensatoria y la alimentación normal mejora el VG y los síntomas gastrointestinales ⁽³⁴⁾. El síndrome de vómito cíclico (SVC) se diagnostica cada vez más frecuentemente en adultos, y se refiere a episodios recurrentes de intensa náusea y vómitos que duran horas a días separados por períodos libres de síntomas de duración variable ⁽³⁵⁾. Típicamente cada episodio es similar, el vómito inicia de forma súbita, aunque puede ocurrir con pródromos de náusea y dolor abdominal. El VG suele ser normal o rápido en el SVC; sin embargo, 14% de una serie grande de pacientes encontró RVG ⁽³⁶⁾.

TRATAMIENTO

Dieta y apoyo nutricional: La gastroparesia puede llevar a una pobre ingesta oral, dieta deficiente en calorías, vitaminas y minerales ⁽³⁷⁻³⁸⁾. La elección del apoyo nutricional depende la severidad de la enfermedad. En casos leves, mantener la nutrición oral es la mejor opción, a diferencia de la GP severa donde existe la necesidad de nutrición enteral o parenteral. Para mejorar la ingesta oral se sugiere medidas para optimizar el VG como dieta en porciones pequeñas, bajas en grasa y fibra. Por otro lado, ya que el VG para líquidos, generalmente se encuentra conservado en estos pacientes, se sugiere "licuar" los alimentos sólidos y/o usar nutrimentos líquidos.

Nutrición oral: Los alimentos con bajo contenido de grasa y residuo son recomendados para pacientes con gastroparesia, ya que las grasas y fibras retrasan el VG. Por esto, alimentos bajos en grasa, fibra y en pequeña cantidades, 4 o 5 veces al día son ideales en este tipo de pacientes, incrementando el componente líquido del alimento debido a la conservación del

VG de los mismos ⁽³⁹⁻⁴⁰⁾, sin embargo, una pobre tolerancia a líquidos tiene un valor predictivo negativo para nutrición oral ⁽⁴⁰⁾. Los líquidos elevados en calorías en pequeños volúmenes pueden suplementar un balance energético y nutricional positivo.

Nutrición enteral: En los pacientes con GP incapaces de mantener una nutrición oral, se deberá considerar la realización de procedimientos como yeyunostomía para mejorar síntomas y reducir hospitalizaciones ⁽⁴¹⁾. La colocación de yeyunostomía se recomienda que debe ir precedida de una prueba exitosa con sonda nasoyeyunal, ya que ocasionalmente existe disfunción del intestino delgado en pacientes con GP que conlleva a intolerancia a la alimentación yeyunal. Los nutrientes se inician en infusiones diluidas y se avanzan gradualmente hasta preparaciones iso-osmolares a una velocidad baja de infusión (por ejemplo 20 ml/hora), aumentando progresivamente para mantener nutrición e hidratación, que generalmente es de 60 ml/hora sobre un período de 15 horas por día. La nutrición enteral debe ser preferida sobre la nutrición parenteral por varias razones prácticas, tales como costo, riesgo potencial de complicaciones y fácil administración ⁽⁴²⁾.

Control metabólico en gastroparesia diabética: Los pacientes diabéticos con gastroparesia frecuentemente muestran labilidad en los niveles de glucemia; ésta por sí misma produce RVG y contrarresta los efectos procinéticos de diversos fármacos. Un buen control metabólico aumenta la contractibilidad antral, corrige disritmias y acelera el vaciamiento gástrico. Hasta este momento, no existen estudios a largo plazo que confirmen estas aseveraciones, ya que están basados en estudios fisiológicos en voluntarios sanos y pacientes diabéticos ⁽⁴³⁾.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los agentes procinéticos para el tratamiento de GP incluyen fármacos por vía oral o intravenosa en pacientes hospitalizados como metoclopramida y eritromicina.

1. Metoclopramida (MTC): Un derivado de benzamida, estructuralmente relacionado a procainamida, con actividad procinética y antiemética: Este fármaco es un antagonista D2 de la dopamina y agonista 5HT4. Las propiedades procinéticas de MTC son limitadas al tubo digestivo proximal. Produce alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) debido a que cruza la barrera hematoencefálica e incluyen movimientos extrapiramidales, irritable, somnolencia y en casos graves discinesia tardía. ⁽⁴³⁻⁴⁴⁾

2. Domperidona (DP): Es un antagonista de dopamina similar a la MTC, equivalentemente eficaz, pero sin efectos colaterales a nivel del SNC. Tiene efectos similares en intestino proximal, incluyendo estimulación de contracción antral y mejoría de la coordinación antroduodenal. La DP no cruza la barrera hemato-encefálica, por esto, es mucho menos probable que cause síntomas extrapiramidales en comparación con MTC.

La DP produce liberación de prolactina que puede manifestarse como amenorrea, galactorrea en la mujer y con impotencia o disminución de la libido en el hombre. Además, de su actividad procinética en estómago, la DP tiene efectos antieméticos a través de la acción en área postrema del SNC ⁽⁴³⁻⁵¹⁾. Debido a la probabilidad de prolongar intervalo QT en electrocardiograma (ECG) y causar raramente arritmias cardíacas, se sugiere la evaluación con ECG basal previo al inicio de DP ⁽⁴³⁾.

3- Eritromicina (ET): Es un antibiótico de la familia de los macrólidos que ejerce su efecto procinético a través de receptores gastroduodenales para motilina, un péptido endógeno responsable del inicio del complejo motor migratorio en intestino proximal. Cuando se administra en forma exógena, la motilina estimula la contractibilidad antral y actividad prematura de la fase III antroduodenal. La eritromicina produce efectos similares a la motilina en la motilidad gastroduodenal ⁽⁴³⁾. Clínicamente, la ET estimula el vaciamiento gástrico en GP diabética, GPI y gastroparesia post-vagotomía; siendo más potente por vía intravenosa. Existen datos limitados a cerca de la eficacia clínica de ET en reducir síntomas de GP. En una revisión sistemática de estudios de ET oral se observó mejoría de síntomas en 43% de los pacientes. La administración oral de ET se inicia a bajas dosis (125-250 mg 3 veces al día). La suspensión líquida de ET se prefiere debido a su mayor rapidez y facilidad de absorción. La ET intravenosa, especialmente lactobionato de ET es efectiva a dosis de 3 mg/kg cada 8 horas ⁽⁴⁵⁾, se recomienda en pacientes hospitalizados con GP severa refractaria. Varios agonistas de motilina, incluyendo ET, cuando se administran vía oral por varias semanas, están a menudo asociados a disminución de su efecto terapéutico debido al fenómeno de taquifilaxia, que ocurre después de 4 semanas de haber iniciado el tratamiento ⁽⁴⁶⁾. Los efectos colaterales de ET a dosis altas incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal. Existen reportes que ET puede producir eventos cardiovasculares, especialmente cuando se combina con fármacos que inhiben citocromo p-450 como bloqueadores de canales de calcio ⁽⁴³⁾.

4. Levosulpiride: Es un antagonista dopaminérgico con propiedades procinéticas y antieméticas, pero con un perfil farmacológico algo diferente a MTC y DP, estudiado generalmente en pacientes dispépticos. Los estudios iniciales mostraron que levosulpiride fue superior a placebo y tan efectivo como cisaprida para mejoría de náuseas y vómitos en GP ⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾; sin embargo, falta evidencia científica para evaluar si sulpiride es superior a MTC o DP en gastroparesia.

5. Itoprida: Es otro antagonista dopaminérgico con efectos anticolinesterasa, con propiedades procinéticas con resultados prometedores en dispepsia funcional; sin embargo, con poca evidencia hasta el momento en GP ⁽⁴⁹⁾.

6. Antieméticos (AE): Los fármacos AE se administran en la etapa aguda de las náuseas y vómitos. La clase principal de fármacos usados para el tratamiento de náuseas y vómitos son fenotiazinas, antihistamínicos, anticolinérgicos, antagonistas de receptores de dopamina, y más recientemente

antagonistas de receptores de serotonina. La actividad de los AE de tipo fenotiazina se manifiestan primariamente a través de un mecanismo antidopaminérgico central en el área postrema del cerebro; los fármacos comúnmente usados incluyen proclorperazina, trimetobenzamida y prometazina ⁽⁴³⁾.

Los antagonistas del receptor serotonina, como ondansetrón y granisetron son útiles en el tratamiento o prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. El sitio primario de acción de estos fármacos es la zona quimiorreceptora, donde existe una alta densidad de receptores de serotonina en el área postrema del cerebro ⁽⁴³⁾; Aprepitant es un antagonista del receptor sustancia P/neurokinina I recientemente aprobado para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia; sin embargo, no ha sido estudiada para náuseas y vómitos en GP.

PACIENTES REFRACTARIOS CON GASTROPARESIA

Los pacientes con gastroparesia refractaria necesitan tratamiento multifactorial mediante apoyo nutricional, fármacos procinéticos, terapia antiemética, control de dolor, control glucémico y medidas psicológicas.

1. Terapia combinada con procinéticos: Los fármacos procinéticos pueden actuar por mecanismos diferentes para incrementar su efecto en VG, por lo que teóricamente, la suma de un segundo procinético aumentaría el efecto terapéutico, siempre y cuando, actúen en receptores diferentes. La terapia procinética dual con domperidona y cisaprida por ejemplo, acelera vaciamiento gástrico y reduce los síntomas en algunos pacientes con GP refractaria. La combinación de procinéticos disponibles, como DP y tegaserod o MTC y ET no han sido estudiados apropiadamente ⁽⁴³⁾.

2. Inyección pilórica de toxina botulínica: El vaciamiento gástrico es un proceso complejamente regulado, reflejando la integridad de las fuerzas propulsivas del tono fúndico proximal, contracción antral distal y la resistencia funcional del píloro. Los estudios manométricos de pacientes con GP diabética demuestran períodos prolongados de aumento del tono pilórico y contracciones fásicas, fenómeno llamado "píloro-espasmo". La toxina botulínica es un potente inhibidor de la transmisión neuromuscular y se ha usado para tratar trastornos musculares espásticos, así como acalasia. Varios estudios han documentado los efectos de la inyección de toxina botulínica en pacientes con GP diabética e idiopática ⁽⁴³⁾; sin embargo, han sido estudios pequeños con pocos pacientes, no controlados con resultados con mejorías leves en VG y modesta reducción de síntomas por algunos meses. Por otro lado, dos estudios doble ciego han sido reportados con mejoría en VG, pero ningún efecto en síntomas comparado con placebo ⁽⁵⁰⁾.

3. Fármacos psicotrópicos: Los antidepresivos tricíclicos (ADT) pueden tener beneficio significativo en mejoría de síntomas en algunos pacientes con náuseas y vómitos. La dosis de ADT es menor que la utilizada para

tratar depresión: Una dosis razonable de ADT es 10-25 mg al acostarse, si el beneficio no se observa durante varias semanas, se aumenta la dosis de 10-25mg a 50-100mg/ día. Los efectos colaterales de ADT son comunes y pueden impedir continuar el tratamiento hasta en el 25% de los pacientes. Las aminos secundarias, nortriptilina y desipramina pueden tener menos efectos colaterales. Existen datos limitados con respecto al uso de inhibidores de la recaptura de serotonina en GP o dispepsia funcional ⁽⁵¹⁾.

4. Gastroestimulación eléctrica (GEE): La GEE es un tratamiento emergente para tratamiento de GP refractaria, que consiste en un neuroestimulador que libera señales de baja energía y alta frecuencia (12 cpm) con pulsos cortos ⁽⁵³⁾. Con este dispositivo, los cables que estimulan son suturados dentro de la capa muscular sobre la vertiente de la curvatura mayor durante laparatomía o laparoscopia. Estas derivaciones se unen al estimulador eléctrico que se coloca en una bolsa abdominal subcutánea. Basados en estudios iniciales que mostraron beneficio en los síntomas, especialmente en GP diabética ⁽⁵⁰⁾, fue aprobada para el tratamiento de náuseas y vómitos refractarios y crónicos secundarios a GP diabética e idiopática: La principal complicación del neuroestimulador implantable ha sido la infección, con necesidad de remover el dispositivo en 5-10% aproximadamente de los casos. Los síntomas de náuseas y vómitos pueden mejorar con neuroestimulación, sin embargo, no así el dolor abdominal. Por otro lado, se necesitan más estudios de investigación para confirmar la eficacia del neuroestimulador gástrico en estudios a largo plazo, doblemente a ciegas, para definir que pacientes tienen una mejor respuesta, cual es la posición “ideal” del electrodo y los parámetros óptimos de estimulación ⁽⁵⁴⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:5–12.
- Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127:1239–1255.
- Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:783–788.
- Hasler WL. Gastroparesis: symptoms, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(3):619–647. ix.
- Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*. 1999;22(3):503–507.
- Horowitz M, Su YC, Rayner CK, Jones KL. Gastroparesis: prevalence, clinical significance and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(12):805–813.
- Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med*. 1987;147(8):1477–1480.
- Talley NJ, Young L, Bytzer P, et al. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:71–76.
- Punkkinen J, Färkkil M, Mätzke S, et al. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 2008;25:570–577.
- Hyett B, Martinez FJ, Gill BM, et al. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2009;137:445–452.
- Jung HK, Choung RS, Locke GR, III, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136:1225–1233.
- Parkman HP, Yates K, Hasler WL, et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1056–1064.
- Parkman HP, Yates K, Hasler WL, et al. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity. *Gastroenterology*. 2011;140:101–115.
- Soykan I, Sivri B, Sarosie I, et al. Demography, clinical characteristics, psychological profiles, treatment and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1998;43:2398–2404.
- Bityutskiy LP, Soykan I, McCallum RW. Viral gastroparesis: a subgroup of idiopathic gastroparesis—clinical characteristics and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1501–1506.
- Vassallo M, Camilleri M, Caron BL, et al. Gastrointestinal motor dysfunction in acquired selective cholinergic dysautonomia associated with infectious mononucleosis. *Gastroenterology*. 1991;100:252–258.
- Debinski HS, Kamm MA, Talbot IC, et al. DNA viruses in the pathogenesis of sporadic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Gut*. 1997;41:100–106.
- Mittal RK, Frank EB, Lange RC, et al. Effects of morphine and naloxone on esophageal motility and gastric emptying in man. *Dig Dis Sci*. 1986;31:936–942.
- Jeong I-D, Camilleri M, Shin A, et al. A randomized, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1088–1096.
- Maurer AH, Krevsky B, Knight LC, et al. Opioid and opioid-like drug effects on whole-gut transit measured by scintigraphy. *J Nucl Med*. 1996;37:818–822.
- Camilleri M. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med*. 2007;356:820–829.
- Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy. A Joint Report of the Society of Nuclear Medicine and the American Neurogastroenterology and Motility Society. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:753–763.
- Pathikonda M, Sachdeva P, Malhotra N, et al. Gastric emptying scintigraphy: is four hours necessary? *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:209–215.
- Ziessman HA, Chander A, Clarke JO, et al. The added diagnostic value of liquid gastric emptying compared with solid emptying alone. *J Nucl Med*. 2009;50:726–731.
- Sachdeva P, Malhotra N, Pathikonda M, et al. Gastric emptying of solids and liquids for evaluation for gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1138–1146.
- 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;36:2220–2228.
- Camilleri M, Malagelada JR, Brown ML, et al. Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans. *Am J Physiol*. 1985;249:G580–G585.
- Greydanus MP, Camilleri M, Colemont LJ, et al. Ileocolonic transfer of solid chyme in small intestinal neuropathies and myopathies. *Gastroenterology*. 1990;99:158–164.
- Kuo B, McCallum RW, Koch K, et al. Comparison of gastric emptying of a non-digestible capsule to a radiolabeled meal in healthy and gastroparetic subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:186–196.
- Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology*. 1993;104:1640–1647.
- Szarka LA, Camilleri M, Vella A, et al. A stable isotope breath test with a standard meal for abnormal gastric emptying of solids in the clinic and in research. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:635–643.

32. O'Brien MD, Bruce BK, Camilleri M. Rumination syndrome: clinical features rather than manometric diagnosis. *Gastroenterology*. 1995;108:1024–1029.
33. Chial HJ, Camilleri M, Williams DE, et al. Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment and prognosis. *Pediatrics*. 2003;111:158–162.
34. Chial HJ, McAlpine DE, Camilleri M. Anorexia nervosa: manifestations and management for the gastroenterologist. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:255–269.
35. Abell TL, Adams KA, Boles RG, et al. Cyclic vomiting syndrome in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:269–284.
36. Hejazi RA, Lavenbarg TH, McCallum RW. Spectrum of gastric emptying patterns in adult patients with cyclic vomiting syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:1298–1302.
37. Ogorek CP, Davidson L, Fisher RS, et al. Idiopathic gastroparesis is associated with a multiplicity of severe dietary deficiencies. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:423–428.
38. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, et al. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;141:486–498.
39. Camilleri M. Appraisal of medium-and long-term treatment of gastro paresis and chronic intestinal dysmotility. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1769–1774.
40. Abell TL, Bernstein VK, Cutts T, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18:263–283.
41. Fontana RJ, Barnett JL. Jejunostomy tube placement in refractory diabetic gastroparesis: a retrospective review. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:2174–2178.
42. Grabowski G, Grant JP. Nutritional support in patients with systemic sclerosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1989;13:147–151.
43. Parkman H. Gastroparesis: Optimizing management and improving outcomes, 2013 ACG. 236–239
44. [Accessed 6 May, 2012];
45. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med*. 1990;322:1028–1031.
46. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:203–207.
47. 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. 14561–569.569.
48. Mearin F, Rodrigo L, Perez Mota A. et al Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility like functional dyspepsia: a randomized, double masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004. 2301–308.308.
49. Abrahamsson H. Treatment options for patients with severe gastroparesis. *Gut*. 2007 Jun;56(6):877–83.
50. Camilleri M. Clinical practice – Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007 Feb 22; 356(8):820–9
51. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jan;108(1):18–37; quiz 38. doi: 10.1038/ajg.2012.373. Epub 2012 Nov 13.
52. Enweluzo C, Aziz F. Gastroparesis: a review of current and emerging treatment options. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013; 6:161–165. Epub 2013 Sep 5
53. Abell T, McCallum R, Hocking M, et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003;125:421–428
54. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004;127:1592–1622

OVERVIEW ON THE ROLE OF PROKINETICS IN GASTROENTEROLOGY

Eamonn M M Quigley

The term prokinetic means simply to promote movement and, in the context of the gastrointestinal tract, was introduced to refer to a class of drugs that promoted gastrointestinal motility and, thereby, transit. This stimulatory effect was considered clinically relevant to the management of disorders characterized by impaired motility, such as gastro-esophageal reflux (in some instances), gastroparesis, intestinal pseudo-obstruction and colonic inertia. However, as the complexity of symptom pathogenesis came to be understood and as the multifactorial nature of the more functional gastrointestinal disorders came to light, such a simplistic concept (stimulating motor activity) began to appear inadequate to address the contributions of, not just hypomotility, but such factors as dysmotility, visceral hypersensitivity, altered visceral tone, as well as changes in compliance and accommodation, to symptoms. Thus the term motility came to be replaced by neurogastroenterology and newer concepts such as enteric neuro-modulation emerged and agents whose primary target, was not motility but rather visceral sensation. Also, with the emergence of new ideas relating to the pathophysiology of such common disorders as irritable bowel syndrome, a whole new set of therapeutic targets came in to range; from the central nervous system to the enteric immune system and the gut microbiota. To cover all agents that have been developed, or are in development, to address any one or a combination of these factors is beyond the scope of this review and the reader is referred to an elegant and very recent review by Camilleri for a more comprehensive overview of this area¹. Instead, this review will focus on those drugs which have been developed to specifically address gastrointestinal motility and its stimulation, in particular.

THE PROKINETIC APPROACH: CHALLENGES

Before enumerating the list of agents that have effects on motility and discussing their relative merits and shortcomings, it is important that some challenges intrinsic to this call of compounds be explored. Anyone who has worked in this area over the past several decades will have borne witness to the many trials and infrequent tribulations that have been associated with this area. So what are the problems?

1. Is the simple stimulation of gut motility a valid target?

The focus of past research efforts on the synthesis and testing of compounds that mimicked the major excitatory neurotransmitters of the gastrointestinal tract (such as acetylcholine) was based on the assumption that reduced or absent motor activity was fundamental to the pathophysiology and to the genesis of symptoms in a number of apparently intractable disorders². Gastroparesis serves as an excellent example of the shortcomings of this approach. A primary target for many new prokinetic agents, gastroparesis proved to be a most frustrating testing ground for many new compounds as little correlation could be found between the accelerating effects of various agents in gastric emptying and symptom responses. It is apparent that factors other than the one that we can most readily measure; gastric emptying must be involved in the generation of symptoms in affected individuals. Similarly, constipation is now viewed as more than just infrequent bowel movements and a simple prokinetic action may not address the constellation of symptoms that are now included under the umbrella of chronic idiopathic (or functional) constipation.

2. Target disorders are poorly defined

In contrast to classical motility disorders, such as achalasia, scleroderma or Hirschsprung's disease where pathophysiology is well understood and therapy can be accordingly developed, many of the disorders that crept under the flysheet and gained access to the tent that was "motility" (such as functional dyspepsia and irritable bowel syndrome) were defined on the basis of symptoms aggregations alone, contain heterogeneous patient populations and are likely to encompass a number of pathophysiological process³. These were not, despite their frequency in the general population and resultant attractiveness to pharmaceutical companies, good testing grounds for drugs that had a single primary effect: the stimulation of motility. Not surprisingly functional gastrointestinal disorders have proven to be a virtual minefield for such drugs.

3. Non-selective drugs will have side effects

We have learned repeatedly of the problems that seem to be inevitably encountered when non-selective agents are used to promote gut motility. Firstly "dirty" drugs that interact with more than one receptor in the gastrointestinal tract may induce a plethora of effects some desirable and some undesirable and, perhaps, even contrary to the expected primary action. Secondly, effects on other receptors will inevitably lead to unwanted side effects. Thus the cholinergics could not be tolerated because of bladder spasms and cisapride was withdrawn because of cardiac toxicity. In the latter example the effect was an unexpected one; an interaction with the Human ether-a-go-go-Related Gene (hERG) channel led to the worldwide withdrawal of the drug because of the occurrence of hERG channel-mediated cardiac arrhythmias, such as Torsades de Pointes and ventricular tachycardia⁴.

Though many of these adverse events were related to preexisting cardiac disease or the co-administration of cisapride with drugs that either had similar effects on cardiac electrophysiology (prolongation of the Q-T interval) or that altered the metabolism of cisapride, a few occurred in individuals who did not have obvious risk factors and led to the withdrawal of the drug world-wide. All new compounds are now tested for Q-T effects⁵. More recently and, perhaps more troublingly, toxicities have appeared which are more difficult to explain, such as the rare instances of cardiovascular adverse events that led to the demise of tegaserod⁵. For all of these reasons, the goal of modern drug development in this area has been attempt the highest degree possible of receptor and tissue selectivity⁶.

4. Regulatory hurdles

Chastened by their experiences with cisapride and tegaserod (as well as with other drugs targeted at irritable bowel syndrome such as alosetron and cilansetron), regulatory agencies have raised the bar significantly when it comes to the approval of prokinetic and related drugs. On the assumption that the target disorders are not life-threatening regulatory agencies have adopted a virtual zero tolerance stance in relation to serious adverse events for this drug category. While this approach may emphasize "safety first" it has served to stifle drug development in an area that is populated by some, albeit a minority, individuals with severely disabling disorders, such as gastroparesis, pseudoobstruction and severe IBS⁷.

AVAILABLE COMPOUNDS

1. Cholinergic Agonists

Cholinergic agonists, the original promotility agents, stimulate muscarinic M2-type receptors on the smooth muscle cell. Recently, anticholinesterases have also been used to a limited extent. Evidence for their effectiveness in motility disorders is inconsistent. Although bethanechol had been used for reflux and gastroparesis⁸, its use for these indications has virtually disappeared with the introduction of newer agents.

2. Dopamine Antagonists

Until recently, the most widely used prokinetic agent was metoclopramide, a dopamine antagonist with central and peripheral effects. Domperidone, a dopamine antagonist that does not cross the blood-brain barrier and operates primarily through peripheral (DA2) receptors, is available for use throughout Europe, as well as in Canada, Mexico, and South America but not in the United States.^{9,10} The efficacy of metoclopramide in motility disorders has been far from consistent, and its long-term use has been complicated by a trend toward tolerance and a significant incidence of CNS side effects¹¹. Up to 25% of patients may experience side effects, the most troubling of which are extrapyramidal reactions¹². Some of these may not be reversible

and led to the attachment of a “black box” to the metoclopramide package insert in the US. Both metoclopramide and domperidone may elevate serum prolactin levels and cause gynecomastia and galactorrhea. These dopamine antagonists are primarily effective in the foregut and have shown efficacy in gastroparesis, GERD, and dyspepsia.^{13,14} An important advantage of these agents is that both also act as central antiemetics, by virtue of the fact that the vomiting center lies on the blood side of the blood-brain barrier. Furthermore, metoclopramide is available for both oral and parenteral use and in a generic form. Levosulpiride, a DA2 antagonist in development, has been shown to accelerate gastric emptying in diabetics and to improve glycemic control over a 6-month period¹⁵. Levosulpiride also appeared effective in dyspepsia,^{16,17} perhaps via acceleration of gastric emptying¹⁷.

3. Serotonergic agonists

In the substituted benzamide group of prokinetics, cisapride was the prototype. It facilitated acetylcholine release from myenteric neurons through a 5-HT₄ receptor-mediated effect. Cisapride was shown to promote esophageal peristalsis, augment lower esophageal sphincter pressure, and accelerate gastric emptying and demonstrated benefit in both short- and long-term therapy of gastroparesis and dyspepsia.^{18,19} However, all of this promise came to naught when reports of serious cardiac arrhythmias, related to QT interval prolongation^{20,21} began to appear.

These concerns led to the withdrawal of cisapride worldwide and spurred interest in the development of alternative 5-HT₄ agonists. Of these, tegaserod (an aminoguanidine indole and not a substituted benzamide), showed an ability to accelerate intestinal transit²², reduce esophageal acid exposure²³, and promote gastric accommodation²⁴ and was subsequently approved for the management of constipation-predominant IBS. Rare cardiovascular side effects led to its ultimate withdrawal²⁵.

After gap of some years, interest has recently been reawakened in 5-HT₄ agonists and one, prucalopride is now available in several countries. In contrast to cisapride and tegaserod, prucalopride (a benzofuran) is a high affinity, highly selective 5-HT₄ that has a low affinity for other 5-HT receptors and for the hERG-K cardiac channels²⁶⁻²⁸. The high affinity for the 5-HT₄ receptor confers greater efficacy for prucalopride while low affinity for the hERG-K+ channel explains why it has not been shown to be arrhythmogenic²⁹; together they confer a major therapeutic advantage for prucalopride over cisapride. As a prokinetic agent prucalopride promotes colonic motility and transit.

Prucalopride has been studied in three large (>500 patients), multi-center, double blind, placebo-controlled trials; these that showed that prucalopride significantly improved bowel function, reduced constipation-related symptoms, improved patient satisfaction and constipation-related quality of life³⁰⁻³². The most common adverse effects reported from these trials include headache (25–30% prucalopride; 12–17% placebo), nausea (12–24%;

8–14%), abdominal pain or cramps (16–23%; 11–19%) and diarrhea (12–19%; 3–5%). Prucalopride is currently approved in a number of countries for treatment of chronic constipation in women who failed laxative treatment and has been shown to be effective in this sub-population³³. The current recommended dose is 2 mg once daily in oral tablet form. It has been used safely in the elderly where a lower dose of 1 mg per day is recommended. Velusetrag is another selective 5-HT₄ agonist that stimulates colonic motility and transit³⁴ and in a 4-week phase II dose-ranging study has been shown to increase spontaneous bowel movements in CC³⁵; results of phase III studies are awaited. Naronapride has also been studied in a single randomized controlled trial and shown to be effective in CC³⁶. For all of these highly selective 5-HT₄ agonists, side effects were generally minor with headache being the most frequent problem³⁷.

Mosapride is a benzamide derivative (4-amino-5-chloro-2-ethoxy-N-[(4-(4-fluorobenzyl)-2-morpholinyl)methyl] benzamide citrate) that acts as a selective 5-HT₄ agonist in the gastrointestinal tract and does not appear to have any significant affinity for 5-HT₁, 5-HT₂, dopamine D₂, or adrenergic (alpha 1 or alpha 2) receptors³⁸.

Mosapride is available as a prokinetic agent in a number of Asian countries. Several studies have been performed to assess the efficacy of mosapride for the treatment of functional dyspepsia (FD).

The largest prospective study was a double-blind, placebo-controlled multinational study in functional dyspepsia comparing 3 doses of mosapride (5 mg b.i.d. vs. 10 mg b.i.d. vs. 7.5 mg t.i.d.) to placebo during a 6-week treatment period³⁹. In the intention-to-treat analysis of 566 patients there was no difference in dyspeptic symptoms between placebo and any of the 3 mosapride treatment groups. All other studies in FD have been small with no placebo group, and often limited by the lack of a validated screening instrument⁴⁰⁻⁴³. Two small, open-label studies have demonstrated limited efficacy of mosapride in patients with diabetic gastropathy.^{44,45} The efficacy of mosapride for the treatment of constipation was assessed in an open-label study of 14 patients with Parkinson’s disease (mean age = 67; 10 men). Mosapride (15 mg/day) objectively improved stool frequency and subjectively improved stool evacuation in 13 of 14 patients, and shortened total colonic transit time ($p < 0.05$)⁴⁶. In contrast to cisapride, mosapride does not appear to have any significant effect on K⁺ channels and studies published to date demonstrate that mosapride is safe without any significant cardiovascular effects.

4. Macrolides

It has been known for some time that erythromycin is a motilin agonist. Evidence for therapeutic efficacy in gastroparesis is more recent. In a comprehensive review, Camilleri concluded that erythromycin is most useful in acute gastroparesis and recommended a regimen that begins with intravenous

erythromycin lactobionate (3 mg/kg every 8 hours) and continues with oral administration (250 mg three times a day) for 5 to 7 days⁴⁷. Efficacy with long-term oral administration has been less obvious^{48,49} and may be complicated by the risks associated with long-term antibiotic use⁴⁹; in general, data remains scanty⁵⁰. There is also evidence that the salutary response to erythromycin may be blunted by hyperglycemia^{51,52}.

Other modes of administration are under evaluation^{53,54}. Azithromycin, which has better oral bioavailability than erythromycin, seems to have comparable effects⁵⁵. It also suffers, of course from being an antibiotic and the search for a non-antibiotic but prokinetic macrolide continues⁵⁶.

5. Other Agents

Itopride is a dopamine D2 antagonist with prokinetic effects but devoid of central nervous system or cardiovascular side effects and causing minimal elevation of prolactin levels⁵⁷. Though a recent meta-analysis concluded that it has benefits in functional dyspepsia⁵⁷, the major phase III studies were negative⁵⁸. It is available in some countries.

Several different approaches are currently under development and are listed in Table 1.

CONCLUSIONS

These have been difficult times for traditional prokinetics. In the past, their results were often been disappointing and complicated by unacceptable adverse events. We must learn from these experiences and select patients that are likely to truly benefit from the prokinetic approach and drugs that are not only effective agonists but highly selective for receptor, tissue and therapeutic target.

Table 1	
New therapeutic targets and/or prokinetic agents³⁷	
Ghrelin agonists	
Accelerate gastric emptying	
	TZP-101
	TZP-102
	RM-131
Motilin agonists	
Accelerate gastric emptying	
	GSK962040
5-HT1A agonists	
Enhances gastric accommodation	
	Tandospirone
Cholinesterase inhibition	
Enhanced gastric accommodation and accelerated emptying	
	Acotiamide

REFERENCES

1. Camilleri M. Pharmacological agents currently in clinical trials for disorders in neuro-gastroenterology. *J Clin Invest* 2013;123:4111-20.
2. Quigley EMM. The clinical pharmacology of motility disorders: The perils (and pearls) of prokinesia. *Gastroenterology* 1994;106:1112-1114.
3. Quigley EMM. The “Con” case. The Rome process and Functional Gastrointestinal Disorders: the barbarians are at the gate! *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:793-797.
4. Quigley EMM. Cisapride. What can we learn from the rise and fall of a prokinetic? *J Dig Dis* 2011;12:147-56.
5. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, Müller-Lissner S, Quigley EM, Schuurkes J, De Maeyer JH, Stanghellini V. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5HT4 agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:745-67.
6. Quigley EMM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5:23-30.
7. Quigley EMM. Why do we have so few effective drugs for irritable bowel syndrome? A European perspective. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:436-437.
8. Malagelada J-R, Rees WDW, Mazzotta LJ. Gastric motor abnormalities in diabetic and post-vagotomy gastroparesis: Effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 1980;78:286.
9. Barone JA. Domperidone: A peripherally acting dopamine 2-receptor antagonist. *Ann Pharmacol* 1999;33:429.
10. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, et al. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19: 379.
11. Lata PF, Pigarelli DL. Chronic metoclopramide therapy for diabetic gastroparesis. *Cur. Pharmacother* 2003;37:122.
12. Ganzini L, Casey DE, Haffman WF, et al: The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movements. *Arch Intern Med* 1993;153:1469.
13. 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.
14. Kranzese A, Borrelli O, Corrado G, et al. Domperidone is more effective than cispripide in children with diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:951.
15. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, et al: Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1997;20:55.
16. Corazza GR, Biagi F, Albano O, et al: Levosulpiride in functional dyspepsia: A multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:317.
17. Mansi C, Borro P, Giacomini M, et al. Comparative effects of levosulpiride and cispripide on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:561.
18. Camilleri M, Malagelada J-R, Abell TL, et al: Effect of six weeks of treatment with cisapride in gastroparesis and intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 1989;96:705.
19. Abell TL, Camilleri M, DiMagno EP, et al: Long-term efficacy of oral cisapride in symptomatic upper gut dysmotility. *Dig Dis Sci* 1991;36:621.
20. Vitola J, Vukanovic J, Roden DM: Cisapride-induced torsades de pointes. *J Cardio-vasc Electrophysiol* 1998;9:1109.
21. Wang SH, Lin CY, Huang TY et al. QT interval effects of cisapride in the clinical setting. *Int J Cardiol* 2001;80:179.
22. Prather CM, Camilleri M, Zimsmeister AR et al. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000;118:463.

23. Kahrilas PJ, Quigley EMM, Castell DO, et al: The effects of tegaserod (HFT 919) on oesophageal acid exposure in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1503.
24. Tack J, Vos R, Janssens J, et al. Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1031.
25. Busti AJ, Murillo JR, Jr., Cryer B. Tegaserod-induced myocardial infarction: case report and hypothesis. *Pharmacotherapy* 2004;24:526-31.
26. Quigley EMM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5:23-30.
27. Sanger GJ, Quigley EMM. Constipation, IBS and the 5-HT₄ receptor: what role for prucalopride? *Clin Med Insights: Gastroenterology* 2010;3:21-33.
28. Potet F, Bouyssou T, Escande D, Baro I. Gastrointestinal prokinetic drugs have different affinity for the human cardiac human ether-a-gogo K(+) channel. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:1007-12.
29. Mendzelevski B, Ausma J, Chanter DO, et al. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT study. *Br J Clin Pharmacol*;73:203-9.
30. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplasse L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *New Engl J Med* 2008;358:2344-54.
31. Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357-65.
32. Quigley EM, Vandeplasse L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation—a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315-28.
33. Tack J, Quigley EMM, Camilleri M, et al. Efficacy and safety of oral prucalopride in women with chronic constipation in whom laxatives have failed: an integrated analysis. *UEG J* 2013;1:48-49.
34. Manini ML, Camilleri M, Goldberg M, et al. Effects of Velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:42-9.
35. Goldberg M, Li YP, Johanson JF, et al. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT₄ agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1102-12.
36. Palme M, Milner PG, Ellis DJ, et al. A novel gastrointestinal prokinetic, ATI-7505, increased spontaneous bowel movements (SBMs) in a phase II, randomized, placebo-controlled trial of patients with chronic idiopathic constipation (CIC). *Gastroenterology* 2010;138:S128-9.
37. Shin A, Camilleri M, Kolar G, Erwin P, West CP, Murad MH. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT₄ agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:239-253.
38. Yoshida N, Omoya H, Oka M, Furukawa K, Ito T, Karasawa T. AS-4370, a novel gastrokinetic agent free of dopamine D₂ receptor antagonist properties. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989;300:51-67.
39. Hallerback BI, Bommelaer G, Bredberg E, Campbell M, Hellblom M, Lauritsen K, et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:959-67.
40. Amarapurkar DN, Rane P. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia. *J Indian Med Assoc* 2004;102:735-7.
41. Otaka M, Jin M, Odashima M, Matsuhashi T, Wada I, Horikawa Y, et al. New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 (Suppl 2):42-6.
42. Kinoshita Y, Hashimoto T, Kawamura A, Yuki M, Amano K, Sato H, et al. Effects of famotidine, mosapride and tansospirone for treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 (Suppl 2):37-41.
43. Seno H, Nakase H, Chiba T. Usefulness of famotidine in functional dyspepsia patient treatment: comparison among prokinetic, acid suppression and antianxiety therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 (Suppl 2):32-6.
44. Koshiyama H, Shimono D, Wada Y, Nakamura Y. Improvement of glycemic control after treatment with mosapride for diabetic gastropathy. *Diabetes Care* 2000; 23:1198-9.
45. Asakawa H, Hayashi I, Fukui T, Tokunaga K. Effect of mosapride on glycemic control and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients with gastropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:175-82.
46. Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT₄ agonist and partial 5-HT₃ antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 2005;20:680-6.
47. Camilleri M: The current role of erythromycin in the clinical management of gastric emptying disorders. *Am J Gastroenterol* 1993;88:169.
48. Dhir R, Richter JE. Erythromycin in the short-and long-term control of dyspepsia symptoms in patients with gastroparesis. *J. Clin Gastroenterol* 2004;38:237.
49. Richards RD, Davenport K, McCallum RW: The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993;88:203.
50. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol* 2003;98:259.
51. Jones KL, Berry M, Kong MF, et al: Hyperglycemia attenuates the gastrokinetic effect of erythromycin and affects the perception of post-prandial hunger in normal subjects. *Diabetes Care* 1999;22:339.
52. Petrakis IE, Vrachassotakis N, Sciacca V, et al: Hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of solid-phase gastric emptying in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:396.
53. Brand RM, Lof J, Quigley EMM: Transdermal delivery of erythromycin lactobionate—implications for the therapy of gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:589.
54. DiBiase JK, Quigley EMM: Efficacy of long-term intravenous erythromycin in the treatment of severe gastroparesis: One center's experience. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:131.
55. Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, Toskes PP, Moshiree B. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16:407-13.
56. Tack J, Peeters T. What comes after macrolides and other motilin stimulants? *Gut* 2001;49:395-401.
57. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18:7371-7.
58. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut.* 2008;57:740-6.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE: MICROBIOS, INFLAMACIÓN, MÚSCULO, NERVIOS, CEREBRO O PSIQUE.

Dr. Ramón I. Carmona-Sánchez

La definición del síndrome del intestino irritable (SII) ha permanecido intacta por varios años: es un trastorno funcional digestivo caracterizado por malestar abdominal y alteraciones de los hábitos de defecación en ausencia de enfermedad orgánica, alteraciones estructurales o marcadores bioquímicos (1). Es una enfermedad de alta prevalencia mundial, que afecta notablemente la calidad de vida de los pacientes y cuya atención implica un alto costo económico (2). Desde su primera descripción hace casi un siglo (3) se han identificado múltiples factores de riesgo y co-morbilidades asociadas. De la misma forma, muchos mecanismos fisiopatológicos han sido descritos y aunque ninguno de ellos explica por sí mismo el desarrollo de la enfermedad, su conocimiento ha permitido ampliar las opciones terapéuticas en este trastorno. En las siguientes líneas revisaremos en forma breve información relevante con respecto a la fisiopatogenia del SII surgida recientemente.

MICROBIOS

El interés por la microbiota intestinal y su relación con múltiples enfermedades digestivas ha crecido en forma exponencial en los últimos años (FIGURA 1). Desde hace varias décadas se ha reconocido que los pacientes que sufren infecciones gastrointestinales tienen un mayor riesgo de desarrollar SII luego del evento infeccioso agudo (4) y los estudios de cohorte han confirmado que la prevalencia del SII aumenta luego de brotes disintéricos, lo cual se conoce como SII post-infeccioso (5). Más recientemente, diversos estudios han demostrado la presencia de sobre-población bacteriana (SIBO por sus siglas en inglés) y las alteraciones cuantitativas y cualitativas en la microbiota intestinal y fecal en pacientes con SII (6). Estos hallazgos han servido de justificación para el uso de antibióticos y probióticos en esta enfermedad. Por citar un ejemplo, la rifaximina ha demostrado ser más efectiva que el placebo en el alivio de síntomas globales y de la distensión abdominal (7). De forma similar, algunos probióticos han demostrado un modesto beneficio en algunos sujetos con SII (8). A pesar de todo lo anterior, las evidencias resultan controversiales pues el SII post-infeccioso explica solo la minoría de los casos de SII, no todos los pacientes con SII tienen SIBO, las alteraciones de la microbiota y la presencia de SIBO han sido detectadas empleando técnicas muy variables con resultados no reproducibles, además de que la ganancia terapéutica obtenida con el uso de antibióticos y probióticos es

austera y no ha superado a otras opciones terapéuticas existentes (9). Es indudable que la microbiota intestinal juega un papel fundamental en la salud y enfermedad y ofrece un campo muy amplio de investigación y de posibilidades terapéuticas que apenas estamos explorando (10).

INFLAMACIÓN

La inflamación como factor causal del SII se relaciona íntimamente con las perturbaciones de la microbiota. La evidencia del papel de la inflamación en la generación del SII surgió de la detección objetiva de la infiltración de células inflamatorias en la mucosa intestinal de estos enfermos que no se limita al incremento de la densidad celular sino a una notable activación inmunológica. A su vez, esta infiltración se ve favorecida por una mayor permeabilidad epitelial que abate la barrera de defensa intestinal y que se ha observado con mayor frecuencia en sujetos con SII (11). El resultado final es una inflamación de bajo grado que se caracteriza, principalmente, por un incremento en los linfocitos T intra-epiteliales, mastocitos y células enterocromafines. El incremento en el número de linfocitos T intra-epiteliales se observa más comúnmente en pacientes con SII con predominio de diarrea en comparación con otros patrones de defecación. Estudios subsecuentes han demostrado que el proceso inflamatorio se extiende a compartimientos mioneurales y otros han confirmado un perfil pro-inflamatorio en sangre periférica caracterizado por niveles destacados de interleucinas específicas (12). Las citocinas son importantes moduladores de la respuesta inmune y de la reacción inflamatoria por lo que juegan un papel central en la inflamación intestinal. La producción de citocinas puede verse afectada por polimorfismos genéticos que codifican estos moduladores, de tal forma que la predisposición genética para producir una mayor o menor cantidad de una citocina específica puede hacer más o menos susceptible a un sujeto a padecer la enfermedad. Este es el caso de la IL-10, una citocina anti-inflamatoria cuyos niveles séricos se han detectado significativamente más bajos en pacientes con SII comparación con controles y cuyos polimorfismos parecen conferir una mayor susceptibilidad para el desarrollo de esta enfermedad en algunos grupos étnicos (13). Así, aunque existe una vasta evidencia de la existencia de inflamación de la mucosa intestinal en el SII, las pruebas se vuelven controversiales cuando se observa que la inflamación no se presenta por igual en todos los pacientes con SII, que no existe un perfil inmunológico claramente definido en la enfermedad y que los intentos por tratar este trastorno con anti-inflamatorios y medidas que inhiban la migración y activación celular no han tenido el éxito deseado.

MÚSCULOS Y NERVIOS

Las alteraciones de la motilidad y la hipersensibilidad visceral siguen siendo dos factores fisiopatogénicos vigentes en el SII y esta visión se ha ampliado en las últimas décadas. Múltiples alteraciones de la motilidad intestinal se han identificado en los pacientes con SII. Se ha observado que estos enfermos tienen un incremento en la frecuencia de las ondas de contracción de gran amplitud, una respuesta motora post-prandial exagerada y prolongada, así como un tono muscular anormal del recto-sigmoides con atenuación del

reflejo colo-rectal. La motilidad se ve afectada por otros factores como la producción de metano por la microbiota. Pero las alteraciones motoras no se limitan al colon. Por ejemplo, los enfermos con SII muestran mayor afección funcional del esfínter inferior y del tercio distal del esófago que la observada en pacientes con lupus o esclerosis sistémica (14). También se ha encontrado retraso en el vaciamiento gástrico e incremento en la retroperistalsis duodenal de algunos pacientes con SII (15). Estas alteraciones motoras se reflejan clínicamente en la generación de síntomas de estos pacientes y explican, al menos en parte, la elevada frecuencia de superposición sintomática entre el SII y otros trastornos funcionales. Así, las puntuaciones en la escala de disfagia en sujetos con SII son comparables a la observada en pacientes con enfermedades autoinmunes (14), como también se ha observado que existe una asociación estrecha entre SII y enfermedad por reflujo no erosiva pero no con esofagitis erosiva (16).

Muchos estudios han enfatizado la relación entre la hipersensibilidad visceral y el SII e incluso ha sido considerada por algunos como un marcador de la enfermedad (17). Su presencia depende de múltiples factores que van desde la mayor expresión de receptores de capsaicina, serotonina, hormona liberadora de corticotropina, purinérgicos y otros receptores inflamación y permeabilidad intestinal, la producción de los neurotransmisores y péptidos intestinales que activan tales receptores (18-20) hasta alteraciones en el procesamiento central de las señales nociceptivas influenciadas por factores psicológicos como el estrés (21).

Las células intersticiales de Cajal (CIC) han surgido recientemente como un factor importante en la fisiopatogenia del SII ya que actúan como mecanoreceptores, mediadores de señales neuronales entre las células de músculo liso, así como generadores y reguladores de la propagación de las ondas lentas de contracción intestinal. Se ha observado una mayor expresión de receptores de serotonina y receptores purinérgicos en las CIC, y se ha detectado un papel relevante de estas células en las alteraciones en la neurotransmisión colinérgica y nitroérgica así como en la interacción con hormonas gastrointestinales (22).

Desafortunadamente no existe un patrón motor que caracterice al SII y la efectividad de tratamiento orientado a revertir estos defectos no ha mostrado beneficio superior a otras opciones. La hipersensibilidad visceral no se observa en todos los enfermos con SII y las opciones terapéuticas que la revierten tampoco son siempre efectivas. Finalmente, poco se sabe aún respecto a las alteraciones en la densidad o funcionamiento de las CIC en pacientes con SII.

PSIQUE Y ENTORNO SOCIAL

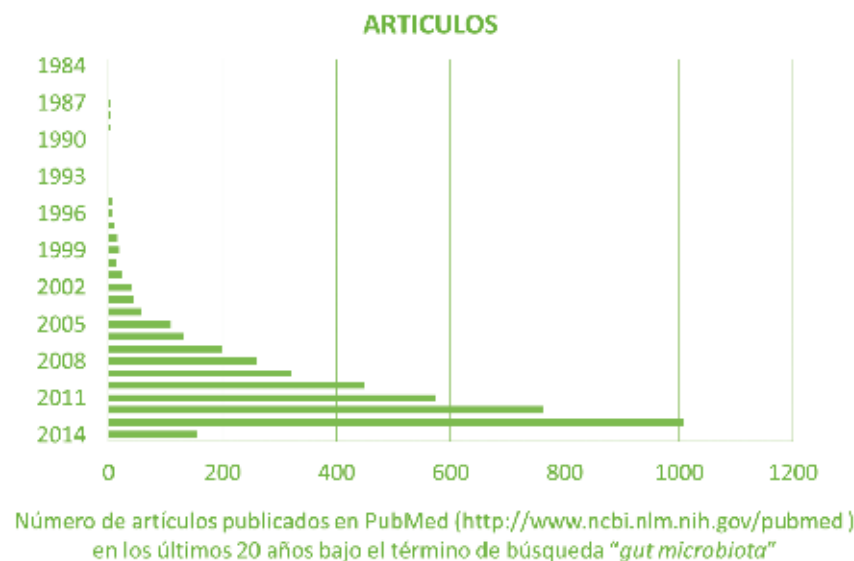
El estrés, los rasgos psicossomáticos y las comorbilidades psicológicas son inherentes al SII. Muchos factores psicosociales y situaciones estresantes en la infancia y que se presentan a lo largo de la vida han sido asociados al SII, tales como relaciones familiares patológicas, divorcios, fracasos laborales, pleitos legales, problemas de vivienda, entre otros (23). Estudios

familiares han demostrado que la presencia de dolor abdominal o malestares intestinales en algún familiar de primer grado se asocia estrechamente al desarrollo de SII (24). Una historia de abuso físico y sexual influye fuertemente en la gravedad de los síntomas, mayor estrés psicológico, mayor demanda de servicios médicos y peor estado funcional. Los síntomas del SII son frecuentemente exacerbados y modificados por estrés (vr.gr. el umbral doloroso es más bajo y la sensación de enfermedad es mayor) y se asocian a comorbilidades psicológicas. Los trastornos psiquiátricos más comunes en el SII son la ansiedad, la depresión, el trastorno somatomorfo (hipocondriasis y trastorno por somatización) y los trastornos fóbicos. Los niveles de ansiedad y depresión influyen directamente en la secreción de hormonas gastrointestinales que afectan la sensibilidad y la motilidad intestinal (25). La asociación con migraña, fibromialgia, cistitis intersticial, lumbalgia, dispareunia, dolor pélvico y fatiga crónicas sugieren que todos estos trastornos se ubican en un mismo espectro de síndromes dolorosos centrales o de sensibilización central (26). En contra de toda esta evidencia destaca el hecho de que las asociaciones de los trastornos psicológicos con el SII son bastante inespecíficas (27) y la relación de la gravedad de los síntomas intestinales con la sensación de salud general no es tan estrecha como podría pensarse (28). Esto explica, al menos parcialmente, porqué el tratamiento con psicofármacos y las intervenciones psicológicas tampoco sean lo efectivas que pudiera suponerse en esta enfermedad.

CONCLUSIÓN

Con todo lo anterior ¿cuál es el factor causal del SII? El verdadero avance en la fisiopatogenia del SII radica en el reconocimiento de las complejas interacciones entre los diferentes factores que afectan la esfera biológica, psíquica y social que dan por resultado la expresión de la enfermedad. Estas interacciones son multidireccionales y cada vez más enmarañadas. El concepto del eje cerebro-intestino que enfatizaba la interacción a nivel sensitivo, motor y neuroendócrino, ahora se ha extendido al sistema inmune (tanto local como sistémico) e involucra a la microbiota intestinal. Las interacciones entre los microbios y el sistema inmune local producen la liberación de péptidos y neuro-transmisores que causan efectos neuromusculares locales y sistémicos que se traducen en síntomas, incluso extra-intestinales (29). De tal forma que quizá debamos hablar ahora del eje cerebro-intestino-microbiota-inmunidad como un modelo ampliado y actual en la fisiopatogenia del SII.

Figura 1



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camilleri M, Prather CM. The irritable bowel syndrome: mechanisms and a practical approach to management. *Ann Intern Med* 1992; 116: 1001-8.
2. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71-80.
3. Powell R. On certain painful affections of the intestinal canal. *Med Trans Roy Coll Phys* 1918; 6: 106-117.
4. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome—a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1894-9.
5. Marshall JA, Thabane M, Garg AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131: 445-50.
6. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, y cols. Microbiota, infecciones gastrointestinales, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Méx* 2014 (en prensa).
7. 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.
8. Dai C, Zheng CQ, Jiang M, Ma XY, Jiang LJ. Probiotics and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5973-80.
9. Quigley EM, Craig OF. Irritable bowel syndrome; update on pathophysiology and management. *Turk J Gastroenterol*. 2012; 23: 313-22.
10. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78: 240-8.
11. Turcotte JF, Kao D, Mah SJ, Claggett B, Saltzman JR, Fedorak RN, Liu JJ. Breaks in the wall: increased gaps in the intestinal epithelium of irritable bowel syndrome

patients identified by confocal laser endomicroscopy (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2013; 77: 624-30.

12. Scalera A, Loguercio C. Focus on irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1155-71.
13. Qin SY, Jiang HX, Lu DH, Zhou Y. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9472-9480.
14. Thomaidis T, Goetz M, Gregor SP, Hoffman A, Kouroumalis E, Moehler M, Galle PR, Schwarting A, Kiesslich R. Irritable bowel syndrome and organic diseases: a comparative analysis of esophageal motility. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 6408-15.
15. Dupont AW, Jiang ZD, Harold SA, Snyder N, Galler GW, Garcia-Torres F, Dupont HL. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2014; 89:119-123.
16. Nam SY, Ryu KH, Park BJ. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013; 19: 521-31.
17. Nozu T, Okumura T. Visceral sensation and irritable bowel syndrome; with special reference to comparison with functional abdominal pain syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26 Suppl 3:122-7.
18. van Wanrooi SJ, Wouters MM, Van Oudenhove L, Vanbrabant W, Mondelaers S, Kollmann P, Kreutz F, Schemann M, Boeckxstaens GE. Sensitivity testing in irritable bowel syndrome with rectal capsaicin stimulations: role of TRPV1 upregulation and sensitization in visceral hypersensitivity? *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 99-109.
19. Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26 Suppl 3:119-21.
20. Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Dethlefsen G, Zecchi L, Bellacosa L, Carini G, Stanghellini V, Corinaldesi R. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011; 13: 308-15.
21. Keszthelyi D1, Troost FJ, Simrén M, Ludidi S, Kruijmel JW, Conchillo JM, Masclee AA. Revisiting concepts of visceral nociception in irritable bowel syndrome. *Eur J Pain*. 2012; 16: 1444-54.
22. Eshraghian A, Eshraghian H. Interstitial cells of Cajal: a novel hypothesis for the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25: 277-9.
23. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17: 131-9.
24. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ 3rd. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 907-12.
25. Han B. Correlation between gastrointestinal hormones and anxiety-depressive states in irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med*. 2013; 6: 715-720.
26. Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome and migraine: bystanders or partners? *J Neurogastroenterol Motil*. 2013; 19: 301-11.
27. Drago D, Ionescu O, Ojog DG, T n sescu MD. Psychoemotional features in irritable bowel syndrome. *J Med Life*. 2012; 5: 398-409.
28. Lackner JM, Gudleski GD, Thakur ER, Stewart TJ, Iacobucci GJ, Spiegel BM. The impact of physical complaints, social environment, and psychological functioning on IBS patients' health perceptions: Looking beyond GI symptom severity. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 224-33.
29. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25: 713-9.

DIAGNÓSTICO DEL SII: DIAGNÓSTICO POR EXCLUSIÓN, CRITERIOS BASADOS EN SÍNTOMAS, BIOMARCADORES

Dr. Ricardo Santoyo Valenzuela

DIAGNÓSTICO POR EXCLUSIÓN

Un número considerable de médicos clínicos de los Estados Unidos y de Europa^{1,2} consideran que el diagnóstico del síndrome de intestino irritable (SII) puede hacerse sólo después de haber **excluido** enfermedad orgánica. Numerosos estudios han demostrado que en pacientes jóvenes que reúnen criterios clínicos para el SII y no tienen signos de alarma, los exámenes de sangre, heces o estudios radiológicos o endoscópicos van a detectar muy pocos casos con enfermedad orgánica y que por lo tanto no es necesario utilizarlos de manera rutinaria. Begtrup³ ha demostrado recientemente que la estrategia del diagnóstico basado en los síntomas no sólo **no** es inferior al método de exclusión sino que implica menos costos, menos pérdida de tiempo y similar efecto en la evolución del SII, a corto y mediano plazo.

A través de guías, consensos, congresos etc., los expertos⁴⁻¹⁰ de varias partes del mundo recomiendan actualmente, hacer un diagnóstico **positivo** basado en la presencia de síntomas característicos o criterios específicos.

DIAGNÓSTICO BASADO EN SÍNTOMAS

En el momento actual la mayoría de los gastroenterólogos¹¹ consideran que el diagnóstico del SII puede hacerse en base a las manifestaciones clínicas; es decir que si los síntomas del paciente satisfacen los criterios de Roma III, no existen signos de alarma o alerta y los resultados de estudios limitados de escrutinio son negativos, entonces se puede hacer el diagnóstico del SII.

Aunque los criterios de Roma III han sido ya universalmente aceptados como elementos fundamentales en el diagnóstico del SII, una de las críticas más constantes es sobre su escasa utilidad para la inclusión de pacientes en estudios clínicos y su limitada aplicabilidad en la práctica clínica^{12,13}. Estos mismos criterios no pueden escapar al hecho de que si los síntomas son la base del diagnóstico, obligadamente estarán sujetos tanto a la experiencia del paciente como a su interpretación por el médico y por lo tanto el diagnóstico puede tener una gran influencia sociocultural¹⁴ y tener una gran variabilidad entre un país y otro. También habrá que considerar el nivel de atención en el cual se aplican. En el primer nivel de atención, por ejemplo, los criterios de Roma III sólo identifican a tres de cuatro pacientes etiquetados con SII¹⁵.

En el segundo nivel¹⁶ parecen no demostrar gran exactitud para distinguir el SII de una enfermedad orgánica. Tratando de lograr una mayor aplicabilidad y exactitud se han traducido al español,¹⁷ al coreano¹⁸ y a 20 idiomas más.

Independientemente de los criterios diagnósticos, en la práctica clínica es posible identificar el "perfil" del paciente con SII¹⁹. Se trata habitualmente de una mujer joven que ha sido ya sometida a alguna cirugía, apendicectomía, colecistectomía, las más comunes, que refiere un padecimiento de meses o años de evolución, caracterizado por dolor o malestar abdominal intermitente, que se presenta después de las comidas, "a veces hasta el agua le cae mal", o con situaciones de stress, que alivia o mejora con la evacuación y que presenta cambios en las características de las heces. Amanece bien por las mañanas pero a medida que avanza el día se siente más y más "inflamada", le urge llegar a su casa a ponerse ropa cómoda. También refiere sentirse cansada, con múltiples manifestaciones extradigestivas: depresión, dolores osteomusculares, dispareunia, etc. En contraste con la diversidad y magnitud de sus manifestaciones, la exploración física no detecta ningún dato re-levante, si acaso una cuerda cólica palpable y dolorosa. También contrasta con los resultados normales contenidos en una bolsa repleta de estudios de laboratorio y de gabinete y de una infinidad de recetas y prescripciones médicas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS LIMITADAS

La mayoría de los expertos^{20,21} han aceptado que en realidad se requiere realizar pocas pruebas en el algoritmo diagnóstico del paciente con sospecha de SII que incluyen: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función tiroidea, sangre oculta en heces, coproparasitoscópicos y pruebas para detectar enfermedad celíaca, éstas últimas en países con prevalencia elevada.

En algún momento se incluyó la cuantificación de hormona estimulante del tiroides como prueba obligada, a pesar de que hay varios estudios específicos^{22,23,24} que han demostrado que las anomalías de la prueba son menos comunes en pacientes con SII que en la población general (4.2 vs 5-9), que en los sujetos que presentan alteraciones de hiper o hipotiroidismo no hay correlación con los síntomas y que la corrección de la disfunción no mejora los síntomas del SII.

El uso de las banderas rojas o signos de alarma, en combinación con los criterios de Roma, han demostrado una alta especificidad y gran ayuda en el diagnóstico del SII. Sin embargo, su sensibilidad no es muy alta²⁵. La presencia de uno o varios signos de alarma debe obligar al clínico a la realización de pruebas diagnósticas adicionales. La presencia de pérdida de peso o antecedentes familiares de cáncer son una indicación para realizar una colonoscopia y otras pruebas para descartar un carcinoma de colon o recto.

En muchos sujetos puede ser necesario hacer un diagnóstico diferencial con otras entidades. En los pacientes con SII y predominio de diarrea los

expertos²⁶ recomiendan excluir enfermedades orgánicas tales como: colitis microscópica, enfermedad celíaca, mala absorción de sales biliares y carcinoma del colon, entre otras.

Otro aspecto importante en el manejo diagnóstico del SII es la asociación frecuente con dispepsia funcional²⁷ o con colitis microscópicas²⁸, intolerancia a la lactosa, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad celíaca y varias más.

BIOMARCADORES

Un marcador biológico o biomarcador es un indicador objetivo y medible de un estado fisiológico o patológico y un buen recurso para evaluar el estado de salud o de enfermedad de cualquier persona. La simple medición de la tensión arterial, de la frecuencia cardíaca, del volumen espiratorio forzado o la cuantificación de transglutaminasa tisular son un buen ejemplo de biomarcadores.^{29,30}

El biomarcador ideal debe ser: simple, barato, reproducible, no invasivo, con poca variabilidad inter sujeto, fácil de usar, transferible entre distintos centros, con alta sensibilidad y especificidad, de bajo costo y no requerir de recursos sofisticados ni de mucha experiencia.

En el momento actual no se cuenta con un biomarcador que cumpla todos esos requisitos y ayude en forma clara y contundente al diagnóstico del SII.

A lo largo de los años se han desarrollado algunos biomarcadores potenciales como la manometría, el baróstato, la prueba de distensión con balón, marcadores radiopacos etc., que valoran las alteraciones que se han involucrado en la fisiopatología del síndrome como son la hipersensibilidad visceral, las alteraciones en la motilidad y en la secreción intestinal entre otras.

Lembo³¹ ha identificado más de 200 biomarcadores séricos potenciales que pudieran ayudar a diferenciar a los sujetos con SII de aquellos que no lo tienen.

Cada día aparecen en la literatura nuevos posibles biomarcadores que pretenden solucionar el problema diagnóstico del SII. A continuación y sólo como ejemplo menciono algunos de ellos. Los he agrupado de acuerdo a su sitio de búsqueda.

Biomarcadores en heces:

Los marcadores fecales han demostrado mayor exactitud diagnóstica que los séricos. La calprotectina y la lactoferrina fecales continúan siendo de gran utilidad en la diferenciación entre SII y enfermedad inflamatoria intestinal³². También son de utilidad para distinguir la coexistencia de síntomas parecidos al SII en pacientes con enfermedades inflamatorias en remisión³³.

La cuantificación de metabolitos volátiles fecales también ayuda al diagnóstico diferencial entre SII y enfermedad inflamatoria intestinal³⁴. En efecto, se ha encontrado que los pacientes con SII con predominio de diarrea excretan mayor cantidad de ésteres de ácidos grasos de cadena corta (ácido ciclohexanocarboxílico) que los sujetos con enfermedad de Crohn o con colitis ulcerosa crónica inespecífica.

Las cromograninas (Cg) y las secretograninas (Sg) son secretadas por las células entéricas, endócrinas e inmunológicas y pueden reflejar actividad de esos sistemas. Pacientes con SII producen mayor cantidad de Cg y Sg lo cual pudiera ser un promisorio biomarcador de SII³⁵.

Biomarcadores séricos:

Pimentel³⁶ ha informado recientemente que algunos pacientes con SII, particularmente los que han tenido una gastroenteritis previa, tienen una elevación de anticuerpos anti-vinculina en suero como respuesta a la toxina bacteriana conocida como CdtB y que éste puede ser un buen biomarcador a futuro.

Schmulson³⁷ ha encontrado una disminución de IL10 en sujetos con SII, particularmente mujeres con SII-D, y postula que éste pudiera ser un buen biomarcador en esta variedad del síndrome, esto mismo ha sido propuesto por Chang³⁸ y un grupo de investigadores.

Biomarcadores en orina:

Mediante complejas técnicas de espectrometría de masas, cromatografía líquida, Elisa y otras, Goo³⁹ y col. han demostrado algunas alteraciones en la excreción de proteínas en la orina de pacientes con SII. Ellos encontraron que las pacientes con SII con gran dolor, tenían una elevada expresión de una proteína, la gelsolina y que otra proteína, el Factor 3 de Trefoil estaba más elevada en los pacientes con SII que en los controles. Aseguran que sus hallazgos obligarán a una mayor investigación en esta área y que seguramente la cuantificación de proteínas urinarias será un buen camino en la identificación de biomarcadores para el SII.

Biomarcadores en tejidos:

Desde hace tiempo se sabe que varios de los pacientes con SII pueden tener una inflamación de bajo grado y que esta inflamación puede ser medida en la mucosa del intestino delgado y del colon a través de diversas técnicas y métodos. Valdez-Morales⁴⁰ y col. han demostrado que la excitabilidad de los ganglios dorsales (DRG) de los pacientes con SII puede estar alterada por la vía de los activadores de proteasa (PAR2) y que este posible marcador puede ser medido utilizando sobrenadantes obtenidos de las biopsias del colon de pacientes con SII.

LA MICROBIOTA Y EL SII

Finalmente vale la pena destacar el reconocido papel de la microbiota intestinal como un factor importante en la patogénesis y fisiopatología del SII. En efecto, se sabe que: a) los pacientes con SII tienen una microbiota diferente (disbiosis) a los sujetos sanos, b) el SII es más frecuente en aquellos que han tenido uno o varios cuadros de gastroenteritis, c) parece haber cierta susceptibilidad genética a desarrollar el SII, d) las manifestaciones clínicas pueden mejorar después de utilizar antibióticos o con, e) probióticos.^{41,42}

Malinen y col⁴³ han demostrado recientemente que la caracterización de la microbiota pudiera no sólo ser un biomarcador para diagnóstico del SII sino un excelente elemento para correlacionar los síntomas y su severidad en los sujetos que padecen este síndrome muy común en medicina.

Por todo lo anteriormente referido no queda más que aceptar que por ahora... “Todos los caminos siguen llevando a Roma”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Diagnóstico por exclusión

1. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, et al. Is Irritable Bowel Syndrome a Diagnosis of Exclusion? A Survey of Primary Care Providers, Gastroenterologists, and IBS Experts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:848-858
2. Seifert B, Rubin G, de Wit N et al. The management of common gastrointestinal disorders in general practice: A survey by the European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG) in six European countries. *Dig Liver Dis* 2008;40:659-666
3. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J et al. A Positive Diagnostic Strategy is Noninferior to a Strategy of Exclusion for Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:956-962
4. Jones J, Boorman J, Cann P et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47(Suppl II):ii1-ii19
5. Dossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA Technical Review on Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-2131
6. Brandt LJ, Locke GR, Olden K. et al. An Evidence-Based Approach to the Management of Irritable Bowel Syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002;97:Suppl:S1-S26
7. Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H, et al. Un consenso latinoamericano sobre el síndrome de intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:325-343
8. Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-1798
9. Brant LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An Evidence-Based Systematic Review on the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104;Suppl 1: S1-S35
10. Remes Troche JM, Bernal Reyes R. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología del síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74;58-62

Diagnóstico basado en síntomas

Aspectos generales

11. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: Diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5151-51563

Discordancia, poca aplicación en la práctica clínica

12. Schmulson M. Algoritmos de la Fundación de Roma para Diagnóstico de Síntomas Gastrointestinales Comunes en Español. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:446-448
13. Burbige EJ. Irritable bowel syndrome: diagnostic approaches in clinical practice. *Clin Exp Gastroenterol* 2010;3:127-137

Consideraciones multiculturales

14. Ballou SK, Keefer L. Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a selective summary. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1127-1133

Primer nivel

15. Engsbro AL, Begtrup LM, Kjeldsen J, et al. Patients suspected of irritable bowel syndrome—cross-sectional study exploring the sensitivity of Rome III criteria in primary care. *Am J Gastroenterol* 2013;108:972-980

Segundo nivel

16. Ford AC, Bercik PB, Morgan DG et al. Validation of the Rome III Criteria for the Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome in Secondary Care. *Gastroenterology* 2013;146:1262-1270

Traducción y validación

17. Schmulson M, Morgan D, Cortés L, Squella F et al. Traducción y validación multinacional del cuestionario diagnóstico para adultos de Roma III en español. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73 (Supl 2)79
18. Song KH, Jung HK, Youn YH. Development and Validation of Korean Rome III Questionnaire for Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:509-515

Perfil del paciente con SII

19. Spiller RC, Thompson WG. Trastornos intestinales. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:484-492

Pocas pruebas de escrutinio

20. Schmulson M, Valenzuela J, Alvarado J, et al. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:635
21. Furman DL, Cash BD. The Role of Diagnostic Testing in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40:105-119

Sacar a la hormona estimulante del tiroides

22. Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP, et al. Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome Criteria. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1279-1282
23. Tolliver BA, Herrera JL, DiPalma JA. Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1994;89:176-178
24. Helfand M, Redfern CC. Screening for thyroid disease: an update. *Ann Int Med* 1998;129:154

Los signos de alarma o de alerta, las “banderas rojas”

25. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:137-146

Diagnóstico diferencial

26. Spiller R, Aziz Q, Creed F. et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome; mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-1798

Overlap

27. Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 3:12-14
28. Abboud R, Pardi DS, Tremaine WJ et al. Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:550-553

Biomarcadores

Concepto de biomarcador

29. Spiller R. Potential biomarkers. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40:121-139
30. Barbara G, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management?. *Gut* 2009;58:1571-1575

Larga Lista

31. Lembo AJ, Neri B, Tolley J. Use the serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:834-842

Heces

32. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin N Am* 2012;41:483-495
33. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Moum B. Calprotectin Is Useful Tool in Distinguishing Coexisting Irritable Bowel-Like Symptoms from That of Occult Inflammation among Inflammatory Bowel Disease Patients in Remission. *Gastroenterol Res Prac* 2013 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/620707>
34. Ahmed I, Greenwood R, Costello BL et al. An Investigation of Fecal Volatile Organic Metabolites in Irritable Bowel Syndrome *PloS One* 2013;8:1-7
35. Ohman L, Stridsberg M, Isaksson S et al. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am J Gastroenterol* 2012;107:440-447

Sangre

36. Pimentel M, Chang C, Lembo A, et al. Anti-vinculin Antibodies: Multicenter Validation of Diagnostic Blood Test for Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(Suppl 1)S 571
37. Schmulson M, Pulido-London D, Rodríguez O. et al. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol* 2012;107:747-753
38. Chang L, Adeyemo M, Karagiannides I, et al. Serum and Colonic Mucosal Immune Markers in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2012;107:262-272

Orina

39. Goo YA, Cain K, Jarrett M, et al. Urinary proteome analysis of irritable bowel syndrome (IBS) symptom subgroups. *J Proteome Res* 2012;11:5650-5662

Tejidos

40. Valdez-Morales EE, Overington J, Guerrero-Alba R, et al. Sensitization of Peripheral Sensory Nerves by Mediators From Colonic Biopsies of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Patients: A Role for PAR2. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1634-1643

La microbiota y el SII

41. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
42. Ohman L, Simrén M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:323

Biomarcadores por esta vía

43. Malinen E, Kroggius-Kurikka L, Lyra A. Association of symptoms with gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2010;16:4532-4540

Historia

44. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of irritable bowel. *BMJ* 1978;2:653-654
45. Kruis W, Thieme CH, Weinzierl M et al. A diagnostic Score for the irritable Bowel Syndrome. Its Value in the Exclusion of Organic Diseases. *Gastroenterology* 1984;87:1-7
46. Drossman DA, Funcha-Jensen P, Janssen J, Talley NJ, Thompson WC, Whitehead WE. Identification of subgroups of functional bowel disorders. *Gastroenterol Int* 1990;3:159-172
47. Roma I. Thompson WC, Creed FH, Drossman DA, Heaton KW, Mazzacca G. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gastroenterol Intern* 1992;5:75-91
48. Roma II. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al. Functional disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45. Supplement II. II43-II47
49. Thompson WC. The road to Rome. *Gut* 1999;45(Supplement II)80-81
50. Roma III. Longstreth GF, Thompson G, Chey WD, et al. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491

Varios

51. De Preter V, Verbeke K. Metabolomics as a diagnostic tool in gastroenterology. *World J Gastrointestinal Pharmacol Ther* 2013;4:97-107

TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME (IBS): DIET, PROBIOTICS, ANTIBIOTICS AND NOVEL THERAPIES.

Eamonn M M Quigley

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional bowel disorder characterized by symptoms of abdominal pain or discomfort associated with disturbed defecation and often accompanied by bloating and/or distension.¹ IBS is commonly viewed as reflecting disturbances in any one, or a combination, of a number of homeostatic processes which result in a common set of symptoms rather than as a single disease entity.² IBS is common world-wide in the general population and represents a considerable component of the work load of both primary care physicians and gastroenterologists^{3,4}. Because of its demographics, preferentially affecting young to middle-aged females, IBS has the potential to inflict considerable impact on the sufferer's education, employment and personal life with important, resultant societal consequences⁵.

Though, in the past, treatment strategies for IBS have relied more on empiricism than science, more recently, drug development has attempted to address one or more of the pathophysiological mechanisms that have been implicated in the causation of symptoms in IBS. Four primary targets (or groups of targets) have emerged:

1. Altered luminal contents
 - a. Food
 - b. Products of digestion
 - c. The microbiota in the small intestine (e.g. small intestinal bacterial overgrowth) or colon. The status of SIBO remains controversial^{6,7}, and findings in relation to the microbiota require confirmation in larger patient populations⁸.
 - d. Metabolites
 - i. Gases from fermentation
 - ii. Short chain fatty acids
 - iii. Bile acids
2. Altered gut reactivity (motility, secretion) to luminal or environmental stimuli (psychological stress)
 - a. Food intolerance
 - b. Food allergy
 - c. Exaggerated or suppressed physiological responses to food⁹⁻¹¹, resulting in diarrhea, urgency and/or pain¹⁻¹⁷.

3. Visceral hypersensitivity. Since the 1970s multiple studies have confirmed that balloon distention in the rectum induces pain at lower volumes in patients with IBS¹⁸. These observations led to the concept of visceral hypersensitivity as a fundamental factor in IBS. Several neurotransmitters and/or neuromodulators may be relevant to hypersensitivity, including serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT), neurokinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP)¹⁹. The capsaicin receptor on nerve fibers, also called the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) may mediate pain in the rectosigmoid colon in IBS¹⁷; the N-methyl-D-Aspartate receptor (NMDA) that modulates central neuronal excitability has also been proposed as relevant to pain transmission in IBS²¹. Alternately, serine proteases, derived from either mast cells or the microbiota which have been shown to damage tight junctions and increase intestinal permeability via proteinase activated receptors (PARs)²².
4. Dysregulation along the brain-gut axis, including autonomic dysfunction, altered central representation of visceral events².

NOVEL CONCEPTS: ALTERATIONS IN THE MICROBIOTA AND INFLAMMATION

Abdominal distention and bloating are frequent and distressful symptoms in IBS though the etiology of these symptoms is unclear. Though bacterial fermentation has been linked to flatulence and changes in the microbiota have been described in IBS, the contribution of the **microbiota** to these or other symptoms in IBS, is unclear.

Even though the normal intestine is perennially in a state of constant inflammation, inflammatory cells including mast cells²³⁻²⁶ and activated T lymphocytes^{27,28} are increased above this normal level in the mucosa in a subset of patients with IBS. Prior exposure to bacterial pathogens (post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS), changes in the microbiota, exposure to deconjugated bile acids or food antigens could all be contributors to this **pro-inflammatory state**. Mast cells release tryptase and histamine and have been observed to lie in close proximity to colonic sensory nerves in patients with IBS; their proximity has been correlated with abdominal pain²⁹.

Colonic inflammation is associated with the production of serotonin, prostaglandins, bradykinins, adenosine, and nerve growth factors³⁰. Because of its important roles in gut motility and sensation, abnormal release of 5-HT might have a central role in various manifestations of IBS³¹ by altering the initiation of a peristaltic reflex through increased availability of 5-HT (diarrhea) and/or desensitization of 5-HT receptors (constipation)³².

In summary, there is no shortage of potential targets for therapeutic interventions in IBS. It remains unclear how any of these are epiphenomena; this may explain why so many attempts to base new therapies on a proposed pathophysiological mechanism, be it motility or visceral sensation, have

proven disappointing. Another problem with many therapies directed at the neuromuscular apparatus of the gastrointestinal tract has been their non-specificity, resulting in adverse events in other organs such as the bladder and the heart. Similarly, the primacy of more recently described phenomena in IBS, such as an altered microbiota or low-grade inflammation, has yet to be defined.

TREATMENT STRATEGIES IN IBS

Two basic approaches may be taken to the management of IBS, symptomatic or disease-modifying. As success with the latter approach has proven largely elusive the focus, for the most part has been on individual symptoms.

In considering any treatment strategy in IBS consideration must be given, not just to predominant symptom(s) but also to the severity of these symptoms, their effect on the sufferer's quality of life, as well as the presence of co-morbidities, such as anxiety, depression or other psychosocial difficulties. Sufferers with mild symptoms often self-manage by instituting dietary and life-style changes and using over-the-counter medications for relief of symptoms; should they seek medical care, such patients usually respond well to education on the nature and natural history of the disorder, reassurance that it is not a life-threatening condition and usually do well and symptomatic remedies.

A primary goal of symptomatic therapy has been to address what is perceived as the sufferer's predominant symptom(s). While extrapolation from research on constipation and diarrhea, per se, has led to the development of a number of agents for the management of constipation-predominant (C-IBS) and diarrhea-predominant (D-IBS) IBS, efforts to address pain, bloating and distension, often the most distressing symptoms for the sufferer have been less successful and the management of these symptoms is often empirical.

The focus of this review will be on the roles of diet, probiotics, antibiotics and novel therapies.

DIET

Dietary fiber (≥ 25 g/day) has been traditionally recommended for patients with constipation-predominant IBS (C-IBS).² Fiber supplementation increases fecal mass and may accelerate transit³³. Fruits and vegetables contain both soluble (pectins, hemicellulose) and insoluble (cellulose, lignin) fiber, while cereals and bran contain mainly insoluble fiber. Although the usual recommendation is to increase dietary fiber, particularly cereal bran, in C-IBS, recent rigorous appraisals of various forms of fiber in IBS have shown that insoluble fiber makes symptoms worse in 55%, while only 11% report benefit. Soluble fiber may be better tolerated and fiber supplements such psyllium and ipsaghula which are not only soluble but poorly fermented may be especially suitable². The main drawbacks to the use of fiber are

flatulence and bloating^{34,35}. Indeed, for those with predominant bloating and/or distension, reducing dietary fiber and particularly wheat bran, has been recommended in non-constipated IBS.

Aware that food is a major precipitant of their symptoms, IBS sufferers have experimented with a variety of exclusion diets on the assumption that they have a hypersensitivity or intolerance to one or more food constituents³⁶. While there is little evidence to support a role for classical food allergy in IBS a considerable volume of data suggests that food intolerance may be an issue³⁷. Initially the focus, in this regard, was on lactose, sucrose and sorbitol; agents that can certainly cause diarrhea and bloating on acute exposure but may not be very relevant to more long-term problems in IBS. More recently the focus has been on two, more broadly based diets; gluten-free and diets low in fermentable oligo-, di-, and monosaccharides and polyols (FODMAPs).

Interactions between IBS and celiac disease are complex. Firstly, celiac disease nowadays tends to present with vague IBS-like symptoms, so there is the possibility of diagnostic confusion. Secondly, celiac patients (like individuals with inflammatory bowel disease) may continue to have IBS-like symptoms when in apparent remission³⁸ and, thirdly, there is some, but by no means consistent, evidence that subtle evidence of gluten sensitivity may be detectable in some IBS patients. The term non-celiac gluten sensitivity (or, intolerance) has emerged to describe those individuals who seem intolerant of gluten (or, wheat containing diets) yet do not satisfy criteria for celiac disease³⁹. This concept is supported by studies demonstrating the precipitation of global IBS symptoms on exposure to gluten⁴⁰⁻⁴⁴ and their improvement with gluten restriction⁴³⁻⁴⁴.

Another novel dietary approach, also based on reducing fermentable substances in the diet has been the low-FODMAPs diet. Though this diet is complex and rather restrictive, it has led to improvement in individual as well as global symptoms in IBS⁴⁴⁻⁴⁷; most recently in a small randomized controlled trial⁴⁷. These same authors have also demonstrated that the benefits of gluten-free diet in IBS lie not in avoidance of hypersensitivity to gluten per se but, rather, to removal of a major FODMAP from the diet; fructans⁴⁴.

ANTIBIOTICS

Initial studies reported that more than three quarters of all IBS sufferers had a positive lactulose breath hydrogen test, suggesting the presence of small intestinal bacterial overgrowth⁴⁸. This observation provided a rationale for assessing antibiotics in IBS. Rifaximin is a non-absorbable antibiotic that has demonstrated efficacy in three randomized clinical trials evaluating patients with D-IBS⁴⁹⁻⁵¹. It demonstrated small but statistically significant improvements, over placebo, in global IBS symptoms as well as bloating symptoms. It is important to note that tests for SIBO were not performed in the pivotal trials leaving the mechanism of action of rifaximin, in IBS, unclear⁴⁹⁻⁵¹. However, rifaximin is not, as yet, FDA-approved for the treatment of IBS.

Given the recurrent or chronic symptom pattern that characterizes IBS, and the theoretical risk of any long-term antibiotic, a recommendation for chronic or intermittent use of rifaximin cannot be made at this time.

PROBIOTICS AND PREBIOTICS

Probiotics and prebiotics represent another approach to modifying the gut microbiota in IBS and, indeed, some probiotics have been shown to benefit bloating. The interpretation of probiotic studies in IBS remains challenging as studies have employed different species, strains, preparations and doses in various patient populations and often in sub-standard trials. When critically analyzed while lactobacilli appeared to have no impact on symptoms, probiotic combinations and bifidobacteria do seem to improve symptoms in IBS with some bifidobacterial strains providing more global relief^{52,53}. Though attractive in terms of availability and formulation, prebiotics, as yet, have limited data to support their use in IBS. How probiotics, or prebiotics work to alleviate symptoms in IBS is yet to be determined; it is likely, that different mechanisms may be relevant to specific strains and to the symptoms that they are directed against. Anti-infective, bile acid deconjugating, fermenting, immune modulating and neuromodulatory effects, to name but some, which certain probiotic strains have been demonstrated to possess may all be relevant⁵⁴.

NOVEL APPROACHES

Crofelmer is a chloride fluid transport receptor inhibitor that inhibits apical transport of chloride and fluid, as well as providing anti-inflammatory and analgesic effects, which was assessed in a phase 2b trial for diarrhea predominant IBS (IBS-D) but did not produce any significant benefits on bowel function⁵⁵.

A motilin receptor ligand agonist, mitemcinal is being studied for IBS-C due to its effects as a prokinetic⁵⁶.

The μ -opioid antagonist methylnaltrexone has been approved by the FDA for opioid-induced constipation and could have some role in the management of IBS-C by modulating visceral sensation in peripheral visceral afferent nerves⁵⁷.

In the hypothalamic-pituitary-adrenal axis the hormone that primarily orchestrates the stress response is corticotropin-releasing hormone (CRH). Given the frequency with which IBS subjects report symptoms as being stress-related, a non-selective CRH antagonist was studied in a small cohort of IBS patients and resulted in decreased levels of anxiety, as well as beneficially modulating sensation and motility⁵⁸.

The non-sedating homophthalazine compound, dextofisapam, binds to 2,3 benzodiazepine receptors in subcortical and hypothalamic regions of the

brain. Such receptors have modulatory effects on such autonomically-influenced gastrointestinal functions as sensation and motility. In initial studies dextofisapam was well-tolerated and provided relief of overall IBS symptoms as well as reducing stool frequency and improving stool consistency⁵⁹.

CONCLUSION

Many factors are involved in the development and exacerbation of symptoms in IBS; though many promising advances have been made in the field and a number of hypotheses advanced, the primacy of any one of these many factors in IBS pathophysiology remains to be defined. As a consequence developing drugs targeted at a specific mechanism continues to represent a high-risk approach. For this reason, as well as concerns regarding potential adverse events, drug development in IBS continues to be symptom-focused; thus, the attractiveness of “simpler” approaches such as diet modification and the use of probiotics. Meanwhile, though representing intriguing targets, the roles of inflammation, as well as the gut microbiota, in IBS need to be better defined before therapeutic interventions such as antibiotics and anti-inflammatory drugs can be recommended.

REFERENCES

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1480-91.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2105-2107.
- Choung RS, Locke 3rd GR. Epidemiology of IBS. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40:1-10.
- Jung HK, Halder S, McNally M, Locke 3rd GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:453-461.
- Saito YA, Schoenfeld P, Locke 3rd GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1910-5.
- Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004;292:852-858.
- Grover M, Kanazawa M, Palsson OS, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:998-1008.
- Jeffrey IB, Quigley EM, Öhman L, Simrén M, O'Toole PW. The microbiota link to irritable bowel syndrome: an emerging story. *Gut Microbes* 2012;3:572-6.
- Clemens CH, Samsom M, Van Berge Henegouwen GP, et al. Abnormalities of left colonic motility in ambulant nonconstipated patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2003;48:74-82.
- Chey WY, Jin HO, Lee MH, et al. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1499-1506.
- Steens J, Van Der Schaar PJ, Penning C, et al. Compliance, tone and sensitivity of the rectum in different subtypes of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14:241-248.
- Vassallo MJ, Camilleri M, Phillips SF, et al. Colonic tone and motility in patients with irritable bowel syndrome. *Mayo Clin Proc* 1992;67:725-731.
- Cole SJ, Duncan HD, Claydon AH, et al. Distal colonic motor activity in four subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002;47:345-355.
- Camilleri MC, McKinzie S, Busciglio I, et al. Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:772-781.
- Clemens CH, Samsom M, Roelofs JM, et al. Association between pain episodes and high amplitude propagated pressure waves in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1838-1843.
- Kellow JE, Phillips SF. Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms. *Gastroenterology* 1987;92:1885-1893.
- McKee DP, Quigley EM. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 1. Definition of IBS and colonic motility. *Dig Dis Sci* 1993;38:1761-72.
- Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973;14: 125-132.
- Buño L, Fioramonti J, Garcia-Villar R, et al. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G670-G676.
- Akbar A, Yiangou Y, Facer P, et al. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 2008;57:923-929.
- Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, et al. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl- d-aspartate receptor. *Gastroenterology* 2004; 126: 683-692.
- Barbara G, Cremon C. Serine proteases: new players in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 2008;57:1035-1037.
- Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, et al. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:1590-1595.
- O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000;12:449-457.
- Talley NJ, Butterfield J.: Mast cell infiltration and degranulation in colonic mucosa in the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1675-1676.
- Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008;57:468-473.
- Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804-811.
- Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1778-1783.
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.
- Talley N, Spiller RC. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002;360:555-564.
- Crowell MD, Shetzline MA, Moses PL, et al. Enterochromaffin cells and 5-HT signaling in the pathophysiology of disorders of gastrointestinal function. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:55-60.
- Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:1657-1664.
- Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P. Guidelines on the Irritable Bowel Syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-1798.
- Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, Quigley EM, Moayyedi P. American College of Gastroenterology Task Force on IBS. *Am J Gastroenterol* 2009;104:S1-S35.
- Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a2313.
- Hayes P, Corish C, O'Mahony E, Quigley EMM. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nut Diet* 2013 [Epub ahead of print].
- Quigley EMM, Morcos A, Dinan T. Irritable bowel syndrome – role of food in pathogenesis and management. *J Dig Dis* 2009;10:237-246.
- O'Leary C, Wieneke P, Buckley S, O'Regan P, Cronin CC, Quigley EMM, Shanahan F. Coeliac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 97:2002;1463-1467.

39. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, Mukherjee R, Dennis M, Kelly CP. Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2014 [Epub ahead of print].
40. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:508-14.
41. Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S, Bratlie JE, Jahnsen FL, Johansen FE, Sollid LM, Lundin KE. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:842-50.
42. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, Brusca I, Florena AM, Ambrosiano G, Seidita A, Pirrone G, Rini GB. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1898-906.
43. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J, Carlson P, Lamsam J, Janzow D, Eckert D, Burton D, Zinsmeister AR. *Gastroenterology* 2013;144:903-911.
44. Biesiekierski JR, Peter 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 low-fermentable, poorly absorbed, short-chain fatty acids. *Gastroenterology* 2013;145:320-8.
45. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:707-17.
46. 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.
47. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:67-75.
48. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6.
49. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Boteey E, Forbes WP. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Eng J Med* 2011;364:22-32.
50. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effects of nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of irritable bowel syndrome. *Ann Internal Med* 2006;145:557-63.
51. 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.
52. Sanders ME, Guarner F, Guerran R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, Sherman PM, Mayer EA. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62: 787-96.
53. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-90.
54. Whelan K, Quigley EM. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:184-9.
55. Mangel AW, Chaturvedi P. Evaluation of crofelemer in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Digestion*. 2008;78:180-6.
56. Ozaki K, Sudo H, Muramatsu H et al. Mitemcinal (GM-611), an orally active motilin receptor agonist, accelerates colonic motility and bowel movement in conscious dogs. *Inflammopharmacology* 2007;15:36 – 42.
57. Thomas J, Karver S, Cooney GA et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332 – 43.
58. Sagami Y, Shimada Y, Tayama J et al. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004;53:958 – 64.
59. Leventer S, Raudibaugh K, Frissora C et al. Dextofisopam in the treatment of patients with diarrhoea-predominant or alternating irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:197 – 206.

INSTRUMENTOS EN LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE. ESCALA DE BRISTOL, CALIDAD DE VIDA, ESCALAS DE GRAVEDAD, ESCALAS PARA EVALUAR ALTERACIONES PSICOLÓGICAS Y ABUSO SEXUAL.

Dra. Mercedes Amieva-Balmori ¹
Dr. José María Remes-Troche ^{1,2}

INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es una entidad funcional heterogénea que en la actualidad carece de un marcador biológico disponible para establecer su diagnóstico, y en el cual no es necesaria la realización de exámenes rutinarios para excluir otras enfermedades.¹ El diagnóstico del SII, al igual que otros trastornos funcionales digestivos (TFDs) se basa en los síntomas los cuales deben de explorarse con una semiología adecuada y siguiendo los criterios de Roma III, esto es lo que algunos autores consideran como “diagnóstico positivo”. Sin embargo, en ausencia de marcadores biológicos la subjetividad propia de los síntomas, a veces pone en duda el diagnóstico de los TFDs.

Por otra parte, es conocido que el SII afecta negativamente la salud general, la vitalidad, el funcionamiento social y hasta la función sexual, sin embargo resulta muy complejo evaluar que tanto el SII puede afectar los parámetros antes descritos.^{2,3} Finalmente, la comorbilidad psiquiátrica y al abuso sexual son condiciones frecuentemente asociadas al SII, sin embargo la forma de explorar estas dos situaciones resulta compleja y difícil.^{4,5,6}

El desarrollo y la utilización de escalas, cuestionarios e instrumentos de medición han sido fundamentales para que de forma objetiva se diagnostique el SII, pero también han servido para que se cuantifique y dimensione la afección en calidad de vida y las comorbilidades psiquiátricas. En el presente capítulo se revisaran las escalas, cuestionarios y herramientas más utilizadas en la evaluación de los pacientes con SII.

ESCALA DE BRISTOL

Una de las modificaciones más importantes entre los criterios diagnósticos de Roma II y Roma III, fue la necesidad de evaluar de forma objetiva la consistencia de las heces para poder clasificar a los pacientes en los subtipos

conocidos del SII (SII con diarrea, SII con estreñimiento y SII mixto).^{1,7} Para poder lograr esto es necesario tener una herramienta que defina de forma apropiada las características de las heces. Sin embargo, en la práctica clínica, durante la anamnesis, es frecuente tener dificultades para valorar las características de las evacuaciones (consistencia, forma, olor, color, etc.) de los pacientes. Ello es debido, no sólo a la aprehensión del paciente para la observación meticulosa de cada una de sus deposiciones, sino también a variables de distinto tipo, como la variabilidad de la forma y consistencia de las heces entre individuos o en el mismo individuo a lo largo del tiempo o la presencia de cambios de consistencia y forma en el mismo acto defecatorio, ya que frecuentemente hay individuos que en el inicio de la defecación expulsan heces duras-escibalos y posteriormente el resto del material es blando e incluso líquido; a ello, hay que agregar otros factores como los diferentes diseños de los retretes que, en ocasiones, distorsionan o impiden totalmente la evaluación de las características de las heces.^{8,9}

La denominada “escala de Bristol” fue desarrollada y validada en esta ciudad por el grupo de Heaton¹⁰ para evaluar de forma descriptiva y gráfica 7 tipos de heces, según su forma y consistencia. La importancia de esta escala es que permite al paciente ver un dibujo con la forma de las heces y, además, al lado del mismo se explica minuciosamente la consistencia y la forma poniendo ejemplos fácilmente reconocibles (por ejemplo, en el tipo 1, junto a un dibujo en color de heces con forma de escibalos separadas se le explica: “heces en escibalos duros y separados, como frutos secos”). El paciente únicamente tiene que seleccionar el tipo de heces que, por el dibujo y la descripción, más se aproxima a la forma y consistencia de las heces observadas tras la deposición. La escala está estructurada del 1 al 7 según la forma y dureza, de más dura (tipo 1) a líquida total (tipo 7). En la ciudad de Bristol se ha realizado el único estudio en población general (838 hombres y 1.059 mujeres) que analiza la forma de las heces.¹¹ En este estudio se observó que el tipo 4 (heces con “forma alargada como una salchicha, lisa y blanda”) es el más frecuente (en ambos sexos por igual), mientras que las heces duras (tipo 1 y 2) son más frecuentes en mujeres (25,3%) que en hombres (17,1%) y las heces blandas-líquidas (tipo 5-6) más frecuentes en los hombres (11,9 vs. 8%). Además, se constata que la mayoría de la población relata que tiene una defecación normal (sin urgencia, ni esfuerzo defecatorio ni tenesmo rectal) cuando las heces son tipo 3 y 4, mientras que las defecaciones pastosas, líquidas se asocian en el 80% de los casos a urgencia defecatoria.

Mediante esta escala se ha demostrado que la forma de las heces se correlaciona bien con el tiempo de tránsito intestinal total medido por centellografía o con marcadores radio opacos,^{12,13,14} tanto en pacientes con síndrome del intestino irritable¹³ como en sujetos sanos,^{12,14} de manera que el tipo 1, 2 y 3 se correlacionan con tiempos de tránsito lento y el tipo 6 y 7 con tiempo de tránsito rápido. En 1997, Lewis y Heaton¹⁵ demostraron, en voluntarios sanos, que existía una correlación significativa entre los valores de la escala de Bristol y el tiempo de tránsito intestinal, tanto en condiciones basales como tras la administración de laxantes o astringentes; es decir,

que la escala de Bristol era muy sensible al cambio del tránsito intestinal inducido por fármacos. De los resultados de estos estudios, Haeton y cols. concluyeron que la escala de Bristol era una herramienta muy útil en la práctica clínica y para realizar estudios epidemiológicos y ensayos clínicos dado que de forma sencilla y sin necesidad de rayos X permitía distinguir de forma rápida a individuos con tiempo de tránsito rápido o con tiempo de tránsito lento.

La simplicidad de la escala de Bristol y los resultados obtenidos en los diferentes estudios ha hecho que de forma progresiva se haya incorporado a la práctica clínica para la evaluación de pacientes con síndrome del intestino irritable,¹⁶ diarrea relacionada con infección por HIV¹⁷ e incontinencia fecal,¹⁸ entre otros.

CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida incluye todos los ámbitos de la vida humana y no solo el bienestar y la salud. El término que se recomienda en medicina es el de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) el cual comprende las deficiencias, los estados funcionales, las percepciones y las oportunidades sociales, según el valor asignado por los individuos y por la sociedad.¹⁹ La CVRS es un constructo de reciente aparición y es utilizado como instrumento clínico para entender mejor el impacto de la enfermedad y su tratamiento. Este concepto que se refiere a muchos aspectos de la experiencia individual de la vida del paciente, incluyendo bienestar general, satisfacción, funcionamiento físico y social. Este constructo cambia como consecuencia de la edad del paciente, del estado social y de la situación general de la sociedad a la que pertenece el individuo.²⁰ Aunque es un concepto subjetivo y multidimensional tiene como objetivo ir más allá de la presencia y gravedad de la enfermedad o los efectos colaterales del tratamiento.

Es conocido que el padecer SII afecta negativamente la salud general, la vitalidad, el funcionamiento social, altera la función sexual, la calidad del sueño y se asocia con pérdida de días productivos de trabajo.²¹ Las razones para evaluar la CVRS en estos pacientes, pueden ser de importancia clínica y de investigación.

Las características de los instrumentos utilizados para evaluar la CVRS incluyen: a) deben ser subjetivos (recoger la percepción de la persona involucrada), b) ser multidimensionales (revelar diversos aspectos de la vida del individuo en los niveles físico, emocional, social, interpersonal), c) incluir los sentimientos positivos y negativos, y d) registrar la variabilidad en el tiempo, es decir, la edad cuando aparecen los primeros síntomas, en que etapa del ciclo vital ocurre y el momento crítico de la enfermedad, ya que marcan diferencias importantes en los aspectos que se valora.²² Existen diversas formas de evaluar la calidad de vida, y estas se describen a continuación:

1. Evaluaciones globales: Las escalas de evaluación global pueden ser consideradas como un reporte general o promedio del impacto general de los síntomas en el bienestar del paciente. Responder a estas preguntas implica una medición de todos los aspectos del bienestar del sujeto integrados en respuestas únicas. Son utilizadas en estudios para medir los resultados de un síntomas en específico en pacientes con trastornos funcionales. La medición puede ser mediante la utilización de diferentes tipos de escalas:

- **a) Escalas categóricas:** Estas escalas, tienen varias opciones de respuesta, cada una acompañada de una descripción verbal (ejemplo: escalas de 7 puntos que van desde 1= sin problema, 7= problema severo). El ejemplo más útil de estas escalas es la escala de Likert (también denominada método de evaluaciones sumarias) la cual se denomina así por Rensis Likert, quién publicó en 1932 un informe donde describía su uso. Es una escala psicométrica comúnmente utilizada en cuestionarios y es la escala de uso más amplio en encuestas para la investigación, principalmente en ciencias sociales. Al responder a una pregunta de un cuestionario elaborado con la técnica de Likert, se especifica el nivel de acuerdo o desacuerdo con una declaración (elemento, ítem o reactivo o pregunta).

Para construir estas escalas hay tres cuestiones metodológicas a considerar: 1) el entendimiento de las descripciones verbales, 2) el número de categorías empleadas, y 3) el análisis estadístico apropiado para estos datos. Los investigadores deben de tener cuidado que los cuestionarios se entiendan y se interpreten de manera adecuada, sobre todo cuando estas son traducidas para su uso en culturas diferentes y en estudios multinacionales. El número de categorías generalmente es un balance entre sensibilidad (más categorías, más sensibilidad) y practicidad (es difícil identificar más de siete niveles distintos ya que pueden ser interpretados de la misma forma por los individuos). Por lo tanto la mayoría de las escalas usan de 4 a 7 niveles de clasificación. Sin embargo en los trastornos funcionales los extremos de las escalas no son comúnmente usados por los pacientes, por lo que existe el potencial que reducir una escala a 4 puntos en realidad se convertirá de 2 puntos. Otra consideración es que entre más opciones se le permite al sujeto seleccionar desde valores medios a neutros.

Dentro de las desventajas de las escalas de Likert es que presentan un sesgo si observamos su distribución de frecuencias. Las aprobaciones siempre superan a las desaprobaciones, independientemente de las afirmaciones planteadas. Esto significa que las expresiones de (des) acuerdo no son equidistantes. También está comprobado empíricamente que declararse “de acuerdo” con cualquier frase de la batería Likert, implica un menor esfuerzo psíquico por parte del entrevistado. Muchos entrevistados perciben que declararse “indeciso” es negativo y por ello tienden a desplazarse más cerca de las posiciones de acuerdo. Además los entrevistados perciben que entre las posiciones de acuerdo hay más distancia que entre las del desacuerdo. Otra desventaja es que al tratarse

de una escala ordinal, no permite conocer con precisión la “cantidad” de acuerdo o desacuerdo. Esto impide sumar sus valores internamente, ya que no se pueden sumar los números ordinales (primero más segundo no es igual a tercero). Esto suele realizarse erróneamente, y provoca una distorsión porque se suman los números naturales a los que se le atribuyen cinco grados de acuerdo/desacuerdo, y se asigna al entrevistado un puntaje total que expresa su supuesto estado. Por último, se suele reducir la fidelidad/confianza de las respuestas cuando se organizan las frases en largas baterías (por ejemplo, una debajo de la otra). Esto es aplicable no sólo a la escala de Likert sino también a otras técnicas. Para evitar este fenómeno llamado “Response Set” es conveniente intercalar afirmaciones opuestas en la misma batería.

- **b) Escalas dicotómicas:** También denominadas binarias (responder por ejemplo sí o no) son unas escalas categóricas especiales. Una ventaja de las binarias es en que permiten identificar claramente la mejoría que tienen una clara relación con el cambio clínico del paciente. La desventaja de las escalas de respuesta binaria es la baja sensibilidad, especificidad y confiabilidad por el número restringido de opciones de respuesta.
- **c) Escalas análogas visuales (EVA):** Una EVA es una línea horizontal, con significados opuestos al inicio y al final de la misma. La marca indicada por el sujeto es interpretada como síntoma de gravedad. El uso de esta escala para el dolor ha sido completamente validada por su confiabilidad, tipo de intervalos y análisis paramétricos adecuados para el análisis. Sin embargo existe la posibilidad que en pacientes mayores o con menor grado de educación, esta no sea una herramienta adecuada para su evaluación. La FDA no recomienda su uso en estudios pilotos de drogas en investigación en SII.
- **d) Escalas numéricas:** Las escalas numéricas son similares a las EVA; al sujeto se le solicita que seleccione un número que represente la intensidad de sus síntomas entre cero y un número arbitrario entre 20 ó 100. Cero representa la menor intensidad y el límite superior la síntoma más intenso imaginable. Los pasos intermedios en la escala numérica no esta asociada a enunciados verbales. Este tipo de escala es fácilmente usada y puede ser más fácil de usar que la EVA. Estudios demuestran que las escalas numéricas mayores de 9 categorías son equivalentes a la EVA.

Hay dos formas de medir cambios en las escalas de evaluación global:

1) administrar la misma escala de evaluación antes y periódicamente durante el tratamiento para documentar los cambios, y 2) usar una escala global por separado. Cuando una escala global es utilizada para valorar cambios, al paciente se le interroga únicamente si el síntoma ha cambiado desde el inicio del estudio y no se pregunta a cerca de la gravedad. Esto puede ser hecho por una sola escala o por una escala combinada. Para el uso de una escala combinada, al paciente se le pregunta de primera instancia si sus

síntomas han permanecido igual, mejorado o empeorado y después el grado de cambio en una escala de siete puntos.

2. Evaluación de CVRS con instrumentos genéricos: Los instrumentos genéricos o generales evalúan a la población general y a un amplio espectro de enfermedades. También pueden emplearse para comparar puntajes con otros grupos, en una población con o sin enfermedades, son útiles en la evaluación de pacientes con múltiples problemas, padecimientos severos, ancianos, incapacitados y aquellos pacientes con trastornos funcionales. La principal desventaja es que no incluyen preguntas específicas acerca de cómo un desorden en particular impacta la calidad de vida. Ejemplos de estos cuestionarios que se han utilizado en la investigación del SII destacan (Tabla1) el Perfil de Salud de Nottingham y la Forma Corta 36 (SF-36),²⁵ la Forma Corta de Entrevista de la Salud SF-12,²⁶ el Sickness Impact Profile (SIP),²⁷ el EuroQOL,²⁸ el CDC HRQOL-4,²⁹ y el Psychological General Well Being Index (PGWBI).³⁰

Es importante destacar que estos cuestionarios en su mayoría son originados en el idioma inglés por lo que se recomienda que cuando se utilicen sea usando sus versiones traducidas y validadas al idioma de la población que se va a evaluar.

3. Evaluación de CVRS con Instrumentos Específicos: Estos instrumentos tienen la ventaja de que están diseñados de forma inicial y específica para evaluar la enfermedad de interés, en este caso el SII. Permiten una evaluación más detallada y precisa, provee información sobre aspectos y situaciones específicas de la enfermedad, a la vez que son más sensibles en la detección de cambios de la calidad de vida referente a intervenciones terapéuticas.³¹ Estos cuestionarios también pueden ser utilizados en análisis económicos, farmacológicos para comparar costos en algún punto particular. Los más utilizados y que han demostrado como el SII afecta de forma significativa la calidad de vida son el IBS-QOL,³² el IBSQOL,³³ el IBS-36,³⁴ el cuestionario BEST,³⁵ el FDDQL,³¹ y el Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)³⁶ (Tabla 1).

Por mucho el IBS-QOL, un instrumento desarrollado por Patrick y Drossman en el 98,³² es el más utilizado y se encuentra validado en diferentes idiomas, cuenta de 34 ítems los cuales se evalúan con una escala tipo Likert de 0 a 5, y se agrupan en 8 subescalas, siendo su puntuación global de 0 a 100. La consistencia interna es de 0.95 y su validez es de 0.86, lo cual lo convierte en un instrumento excelente.

EVALUACIÓN DE GRAVEDAD

Una de las dimensiones más difíciles de evaluar en el SII es la gravedad de los síntomas. La gravedad es un concepto multidimensional no totalmente explicado por la intensidad de los síntomas, tiene importantes implicaciones clínicas y es un factor guía en las decisiones clínicas relacionadas con el

diagnóstico y el tratamiento.³⁷ Los componentes de la gravedad incluyen la intensidad de los síntomas, el tiempo de evolución, la persona que evalúa la misma, el tipo de escala usada para medirla y el grado de limitación del paciente. Otros factores determinantes y relacionados con la intensidad son la presencia de manifestaciones extra intestinales, el comportamiento hacia el dolor y la búsqueda de los servicios de salud.

A pesar de que no existe un consenso respecto a la definición de gravedad en SII, se han utilizado diversas escalas que pretenden medirla, como el IBS-SSS,³⁸ el FBDSI,³⁹ y la escala de gravedad de síntomas de Hahn⁴⁰ entre otras. Recientemente, el grupo de Roma publicó un reporte del grupo de Trabajo para la evaluación de la gravedad donde se concluye lo siguiente (Tabla 2)⁴¹:

- La gravedad en SII se define como un compuesto psicosocial reportado por el paciente que debe de considerar síntomas gastrointestinales y extra gastrointestinales, el grado de discapacidad, y la percepción y conducta generados por la enfermedad.
- Existen alteraciones fisiológicas a nivel del sistema nervioso central y visceral que afectan la gravedad.
- La gravedad está relacionada estrechamente e influyen en la CVRS y debe guiar las decisiones diagnósticas y terapéuticas.
- La gravedad puede subdividirse en grupos de acuerdo a su presentación clínica como leves (40%), moderados (35%) y severos (25%). Esta división debe de evaluarse en el futuro en ensayos clínicos.

EVALUACIÓN DE ALTERACIONES PSICOLÓGICAS EN EL SII

La medición de la co-morbilidad psicológica es fundamental ya que esta estrechamente relacionada con la calidad de vida y la gravedad del SII. Existen varias herramientas que pueden utilizarse para este fin, las cuales se enlistan a continuación las más utilizadas.

1. **SCL-90-R:** También denominado inventario de síntomas de Derogatis, y ha sido desarrollado para evaluar patrones de síntomas presentes en individuos, contiene 90 ítems sobre la base de una escala de 5 puntos de Likert (0 a 4), se interpreta en función de 9 dimensiones primarias y tres índices globales de malestar psicológico; el paciente responde el cuestionario de acuerdo a como se ha sentido en los últimos 7 días (55,56).⁴² Las dimensiones son: somatización, obsesiones y compulsiones, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo.
2. **Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD):** Fue diseñada por Zimong y Snatih en 1983 y se utiliza para evaluar el estado emocional de los pacientes ambulatorios en servicios hospitalarios ni psiquiátricos. Este instrumento utilizado para evaluar ansiedad y depresión en situaciones de estrés y que ha sido validado en la población mexicana.⁴⁴ Este cuestionario consta de 14 preguntas, divididas en 2 sub escalas, cada

una de 7 preguntas, una de ellas mide ansiedad de acuerdo a la escala de Hamilton, y la otra evalúa depresión en base a anhedonia y la falta de placer. La intensidad o frecuencia de cada pregunta se evalúa de acuerdo a una escala de Likert (0-3). De tal manera que cada sub-escala varía de 0 a 21, en donde un puntaje de 0-7 es considerado normal, de 8-10 es inconcluso, y más de 10 es indicativo de ansiedad y depresión significativa.

3. **Escala de Catastrofización del Dolor:** El rol de la catastrofización en mediar las respuestas al dolor ha recibido importancia en los últimos años. La escala de catastrofización al dolor o "Pain Catastrophizing Scale, PCS", fue descrita por Sullivan en 1995⁴⁵ y es un cuestionario que consta de 13 preguntas que se responde de acuerdo a una escala de Likert de 0 a 4. Está subdividida en tres subescalas: magnificación, desesperanza y rumiación (incapacidad para suprimir o distraer la atención de los pensamientos relacionados con el dolor). La utilidad de este cuestionario es identificar a individuos susceptibles a desarrollar respuestas estresante a procedimientos médicos o con formas de afrontamiento negativas o maladaptativas hacia la enfermedad.
4. **Cuestionario de Estrategias de Afrontamiento:** Este instrumento se enfoca a evaluar las respuestas a situaciones dolorosas, mide 6 diferentes estrategias cognitivas y una conductual, incluyendo catastrofización, una subescala que se relaciona con depresión.⁴⁶ Las 6 subescalas son: derivación de la atención, catastrofización, reinterpretación de las sensaciones dolorosas, ignorar sensaciones, pláticas internas de afrontamiento, actividades conductuales y comportamiento al dolor y apoyo espiritual. Con estas escala se ha podido demostrar, por ejemplo, que la reducción en la escala de catastrofización se relaciona con mejoría de la función física y psicológica.
5. **Otras escalas:** Otros instrumentos utilizados en la evaluación de las alteraciones psicológicas en el SII incluyen el Cuestionario de Salud en General o "General Health Questionnaire",⁴⁷ el Cuestionario de Comportamiento hacia la enfermedad o "Illness Behavior Questionnaire, IBQ",⁴⁸ la Escala de Actitudes hacia la enfermedad o "Illness Attitude Scale, IAS",⁴⁹ el PHQ-15,⁵⁰ el Cuestionario de Ansiedad para la Salud o "Health Anxiety Questionnaire, HAQ",⁵¹ y la Escala del Estrés Percibido o "PSS".⁵²

ABUSO SEXUAL

El abuso, ya sea físico, psicológico y/o sexual es uno de los eventos más estresantes y traumáticos que un sujeto puede presentar. La influencia del subsecuente en el estado de salud ha sido estudiado en un número de entornos. Recientemente, se ha considerado que es un factor determinante en el desarrollo de los TFDs, especialmente en los casos más graves y refractarios a tratamiento convencional.⁵³

Existen múltiples estudios que han documentado una mayor prevalencia de abuso (30-56%) en pacientes que se presentan para tratamiento de los TFDs en Estados Unidos y Europa,^{5,54,55,56,57}. Aún más, la asociación entre abuso y TFDs es considerada por algunos autores como controversial, ya que ninguno de los estudios ha ilustrado una franca relación causal. Esto se debe en parte a que existe muy escasa información respecto a la presencia de estos trastornos en sujetos con evidentes antecedentes de abuso físico y o sexual,⁵⁸ es decir no se ha explorado la relación abuso-TFDs en el sentido opuesto. Una situación muy peculiar es que la forma de evaluar el abuso en cualquiera de sus modalidades resulta muy difícil tanto para el médico como para el paciente. Por ejemplo, en un estudio se reportó que hasta 44% de los pacientes con trastornos gastrointestinales funcionales reportaron una historia de abuso sexual o físico, aunque sólo el 17% lo habían informado a sus médicos.⁵⁹ Los médicos por lo general no hacen preguntas sobre abusos debido al miedo sobre cómo reaccionará el paciente. Varios estudios han mostrado que los pacientes por lo general ven con agrado tales cuestionamientos, tal y como en el caso de nuestro estudio ya que tuvimos un índice de respuesta del 70%. De hecho, la mayoría de los pacientes se sienten aliviados cuando se aborda el asunto.⁶⁰ Los pacientes por lo general se sienten inseguros sobre cómo lidiar con el trauma, furia y duelo que acompañan al abuso sexual o físico. Es en este entorno que la guía, el apoyo y, más de manera más importante, la empatía de un médico pueden ser invaluableles.

Uno de los instrumentos específicos para evaluar esto, es un cuestionario desarrollador por Lesserma y Drossman ⁶ el cual es autoadministrable evalua lo siguiente: ⁶

- **Abuso físico:** Se pregunta explícitamente si el sujeto durante su infancia o en su vida adulta ha sido víctima de golpes, maltratos, vejaciones o quemaduras.
- **Abuso psicológico:** Se pregunta explícitamente si el sujeto durante su infancia o en su vida adulta ha sido víctima persistentemente de insultos verbales, humillaciones públicas, destrucción de objetos personales, coerción, extorsión y/o daño moral, y
- **Abuso sexual:** Se pregunta explícitamente si el sujeto durante su infancia o en su vida adulta ha sido víctima de violación, ha sido obligada a tener relaciones sexuales con/o sin uso de fuerza, ha sido obligada a exposición de sus órganos sexuales o a tocar involuntariamente los órganos sexuales de otras personas.

Utilizando esta herramienta, nuestro grupo de investigación demostró que en un grupo de 96 mujeres víctimas de abuso sexual la prevalencia reportada de síndrome de intestino irritable en las mujeres con historia de abuso fue de 38%, mientras que en el grupo control fue de 18%, esta última cifra es similar a la reportada en estudios mexicanos sobre prevalencia de síndrome de intestino irritable en población abierta.⁶¹ La diferencia entre ambos grupos da una razón de momios de 2.9 (1.4-5.6), lo que se interpreta como las mujeres con antecedente de abuso tiene 2 veces más la probabilidad de padecer intestino irritable que la población general.

Tabla 1.
Instrumentos para la medición la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Síndrome de Intestino Irritable.

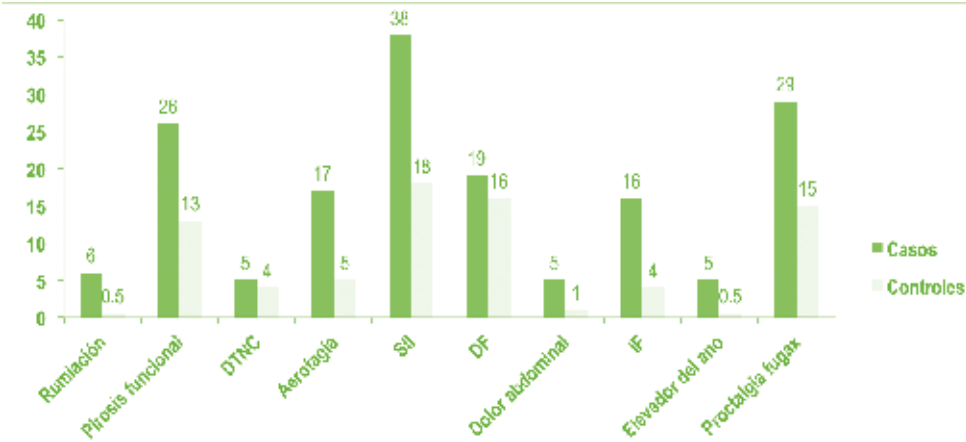
	INSTRUMENTOS	NÚMERO DE ÍTEMS	SUBESCALAS	REFERENCIA
GENÉRICOS	SF-36	36	Funcionamiento y rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental.	25
	SIP	136	Dos dominios: físico y psicosocial en 12 categorías. Físico: ambulación, movilidad, cuidado corporal y movimiento Psicosocial: interacción social, comunicación, comportamiento de alerta, conducta emocional, sueño y descanso, alimentación, manejo de casa, recreación y tiempo pasado, empleo.	27
	CDC HRQOL-4	4	Salud global, física, mental y limitaciones	29
	PGWBI	22	6 dimensiones: ansiedad, depresión, autocontrol, sentimientos de bienestar, vitalidad y estado general	30
	Euro QOL-5	2 partes, cada dimensión 3 ítems	Primera parte, 5 dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Segunda parte, el sujeto asigna puntos a su salud en una Escala Análoga Visual de 0 a 100	28
ESPECÍFICOS	IBS-QOL	34 ítems	Disforia y alteración del estado emocional, interferencia con actividades, imagen corporal, preocupaciones acerca de la salud, evitar alimentos, reacción social, función sexual y relaciones interpersonales	32
	IBSQOL	30 ítems	Funcionamiento emocional, salud mental, sueño, energía, funcionamiento físico, dieta, rol social, rol físico y relación sexual	33
	IBSQ	26 ítems	Fatiga, limitaciones de la actividad, disfunción emocional, función intestinal.	34
	FDDQL	43 ítems	Actividades diarias, ansiedad, dieta, sueño, malestar, afrontamiento, control de la enfermedad, estrés..	31

Tabla 2.
Clasificación de la Gravedad de los Síntomas en SII, propuesta por el grupo de trabajo de Roma

	LEVE	MODERADA	SEVERA
Prevalencia	40%	35%	25%
Puntaje en IBS-SSS	75-175	175-300	> 300
Puntaje en FBDSI	<36	36 - 109	> 110
Factores psicológicos	Disfunción gastrointestinal predominante	Disfunción gastrointestinal y alteraciones en SNC asociadas a dolor	Disfunción primaria del SNC
Alteraciones psicosociales	Ninguna o leve	Moderada	Severas, historia de abuso, catastrofización, etc.
Género	Hombre = Mujer	Mujer > Hombre	Mujer > Hombre
Edad	Adultos>Jóvenes	Adultos=Jóvenes	Jóvenes>Adultos
Dolor abdominal	Leve o Intermitente	Moderado o Frecuente	Muy Severo o Constante
Otros síntomas	Pocos (1-3)	Moderados (4-6)	Muchos > 6
CVRS	Buena	Regular	Mala
Utilización de recursos	0-1 por año	2-4 por año	> 4 por año
Restricción de la actividad	Ocasional (0 a 15 días)	Frecuente (15 a 50 días)	Constante (> 50)
Afección laboral	<5%	6-10%	> 10%

IBS-SSS: Irritable Bowel Syndrome Severity Score; FBDSI: Functional Bowel Disorder Severity Index; CVRS = Calidad de Vida Relacionada con la Salud; SNC= Sistema Nervioso Central.

Figura 1.
Prevalencia de diversos trastornos funcionales digestivos en pacientes con SII



Las cifras representan porcentajes de diversos trastornos funcionales en pacientes con historia de abuso sexual (n=94, casos) y controles (n=94). DTNC= dolor torácico no cardíaco, SII= síndrome de intestino irritable; DF= dispepsia funcional, IF = incontinencia fecal. Imagen original, cortesía Dr. José María Remes Troche. ⁶¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology. 2006;130:1377-90.

2. Creed F, Ratcliffe J, Fernandez L, et al. Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome. Ann Intern Med. 2001;134:860–868.

3. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterology. 2000;119: 654–660.

4. Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR. Self-reported abuse and gastrointestinal disease in outpatients (association with irritable bowel-type symptoms). Am J Gastroenterol. 1995;90:366–371.

5. Delvaux M, Denis P, Allemand H, French Club of Digestive Motility. Sexual and physical abuses are more frequently reported by IBS patients than by patients with organic digestive diseases or controls. Results of a multicenter inquiry. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997;9:345–352.

6. Leserman J, Li Z, Drossman DA, et al. Selected symptoms associated with sexual and physical abuse history among female patients with gastrointestinal disorders: the impact on subsequent health care visits. Psychological Medicine, 1998; 28: 417–425.

7. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006; 130: 1480-91.

8. Davies GJ, Crowder M, Reid B, Dickerson JW. Bowel function measurements of individuals with different eating patterns. *Gut* 1986; 27: 164-9.
9. Aichbichler BW, Wenzl HH, Santa Ana CA, Porter JL, Schiller LR, Fordtran JS. A comparison of stool characteristics from normal and constipated people. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2353-62.
10. O'Donnell LJD, Heaton KW. Pseudo-diarrhea in the irritable bowel syndrome: patients' records of stool form reflect transit time while stool frequency does not. *Gut* 1988; 29: A1455.
11. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut* 1992; 33: 818-24.
12. Probert CJS, Emmett PM, Heaton KW. Intestinal transit time in the population calculated from self made observations of defecation. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 331-3.
13. Heaton KW, O'Donnell LJ. An office guide to whole-gut transit time. Patients' recollection of their stool form. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 28-30.
14. Degen LP, Phillips SF. How well does stool form reflect colonic transit? *Gut* 1996; 39: 109-13.
15. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-4.
16. Ersryd A, Posserud I, Abrahamsson H, Simré M. Subtyping the irritable bowel syndrome by predominant bowel habit: Rome II versus Rome III. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 953-61.
17. Timmouth J, Tomlinson G, Kandel G, Walmsley S, Steinhart H, Glazier R. Evaluation of stool frequency and stool form as measures of HIV-related diarrhea. *HIV Clin Trials* 2007; 8: 421-8.
18. Macmillan AK, Merrie AE, Marshall RJ, Parry BR. Design and validation of a comprehensive fecal incontinence questionnaire. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1502-22.
19. Casellas F, López J. Evaluación de la calidad de vida en las enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 58-68.
20. Glise H, Wiklund I. Helath-related quality of life and gastrointestinal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (Suppl): S72-S84.
21. Luscombe FA. Health-related quality of life and associated psychosocial factors in irritable bowel síndrome. *Qual Lif Res* 2000; 9(2): 161-176.
22. Drossman DA, McKee DG, Sandler RS, et al. Psychosocial factors in the irritable bowel síndrome: a multivariate study of patients and no patients with irritable bowel síndrome. *Gastroenterology* 1988; 95: 701-708.
23. Likert, Rensis. A Technique for the Measurement of Attitudes. *Archives of Psychology* 1932; 140: 1-55.
24. Haldler SL, Locke GR, Talley NJ, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on health-related quality of life. A population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Therp* 2004; 19 (2): 233-242.
25. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30 (6): 473-483.
26. Li FX, Patten SB, Hilsden RJ, Sutherland LR. Irritable bowel síndrome and health-related quality of life : a population based study in Calgary, Alberta. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (4): 259-263.
27. Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care.* 1976;14(1):57-67.
28. Euro QOL Group. Euro QOL- a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
29. Ten Berg MJ, Goettsch WG, van den Boom G, Smout AJ, Herings RM. Quality of life of patients with irritable bowel síndrome is low compared to others with chronic diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 18(5): 475-481.
30. Dupuy HJ. In: *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaire*. 2nd. McDowell I, Newell C, editor. USA: Oxford University Press; 1977. The General Well-being Schedule; pp. 206-213.
31. Chassany O, Marquis P, Scherrer B, et al. Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. *Gut* 1999; 44(4): 527-533.
32. Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, et al. Quality of life in persons with irritable bowel síndrome: development of a new measurement. *Dig Dis Sci* 1998; 43(2): 400-411.
33. Hanh BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, et al. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel síndrome. *Alimen Pharmacol Therp* 1997; 11(3):547-552.
34. Groll D, Vanner SJ, Depew WT, et al. The IBS-36: a new quality of life measurement for irritable bowel síndrome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4):962-971.
35. Spiegel BMR, Nalibof BD, Mayer EA, et al. Development and initial validation of a concise point-of-care IBS severity index: the 4-item BEST questionnaire. *Gastroenterology* 2005; 130: S1040-S1046.
36. Cella DF. *Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FA-CIT) scales*. Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, 1997.
37. Lembo A, Ameen VZ, Drossman DA. Irritable bowel síndrome: toward an understanding of severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(8): 717-725.
38. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:395-402.
39. Drossman DA, Li Z, Toner BB, et al. Functional bowel disorders: a multicenter comparison of health status and development of illness severity index. *Dig Dis Sci* 1995; 40:986-995.
40. Hahn BA, Kirchdoerfer IJ, Fullerton S, Mayer E. Patient-percieved severity of irritable bowel síndrome in relation to symptoms health resources utilization and quality of life. *Aliment Pharmacol Therp* 1997; 11: 533-559.
41. Drossman DA, Chang L, Bellamy NS, et al. Severity in Irritable Bowel Syndrome:A Rome Foundation Working Team Report. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1749-1759.
42. Derogatis LR, Rickels K, Rock AF. The SCL-90 R and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale. *Br J Psychiatry* 1976; 128: 280-289.
43. Zigmond A, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-370.
44. Lopez-Alvarenga JC, Vazquez-Velazquez V, Arcila-Martinez D, et al. Accuracy and diagnostic utility of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) in a sample of obese Mexican patients. *Rev Invest Clin.* 2002; 54:403-9.
45. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological Assessment* 1995; 7(4): 524-532.
46. Keefe FJ, Brown JK, Wallston KA, et al. Coping with rheumatoid arthritis pain: catastrophizing as a maladaptative strategy. *Pain* 1989; 37: 51-56.
47. Goldberg DP. Identifying psychiatric illness among general medical patients. *BMJ* 1985; 291:161-162.

48. Nieto Munuera J, Abad Mateo MA, García Montalvo C, et al. Factorización del cuestionario de la conducta hacia la enfermedad (IBQ) de Pilowsky en población clínica española. *Anales de Psiquiatría* 1989; 5(3):104-107.
49. Speckens AEM, Van Hemert AM, Spinhoven P, et al. The diagnostic and prognostic significance of the Withley index, the illness attitudes scales and the somatosensory amplification scale. *Psychol Med* 1996; 26:1085-1090.
50. Kroenke K, Spitzer R, Janet BW, et al. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine* 2002; 64: 258-266.
51. Lucock MP, Morley S. The health anxiety questionnaire. *Br J Health Psicol* 1996; 1: 137-150.
52. Cohen S, Karmack T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health and Social Behav* 1983; 24:385-396.
53. Olden KW, Brown AR. Treatment of the severe refractory irritable bowel patient. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006; 9:324-30.
54. Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR. Self-reported abuse and gastrointestinal disease in outpatients (association with irritable bowel-type symptoms). *Am J Gastroenterol*. 1995;90:366-371.
55. Scarinci IC, McDonald-Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Altered pain perception and psychosocial features among women with gastrointestinal disorders and history of abuse (a preliminary model). *Am J Med*. 1994;97:108-118.
56. Heitkemper M, Jarrett M, Walker E, Landenburger K, Bond EF. Effect of sexual and physical abuse on symptom experiences in women with irritable bowel syndrome. *Nurs Res*. 2001;50:1-9.
57. Ali A, Toner BB, Stuckless N, Gallop R, Diamant NE, Gould M, et al. Emotional abuse, self-blame and self-silencing in women with irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*. 2000;62:76-82.
58. Perona M, Benasayag R, Perello A, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in women who report domestic violence to the police. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:436-41.
59. Drossman DA, Leserman J, Nachman G, et al.: Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1990, 113:828-833.
60. Friedman LS, Samet JH, Roberts MS, et al.: Inquiry about victimization experiences: a survey of patient preferences and physician practices. *Arch Intern Med* 1992, 152:1186-1190.
61. Remes-Troche JM, Cid-Juárez S, Campos-Ramos I, et al. Role of physical, psychological and sexual abuse in functional digestive disorders. A case-controls trial *Rev Gastroenterol Mex*. 2008; 73(4):209-16.

ESTREÑIMIENTO, MITOS Y VERDADES

Dr. Mauricio de Ariño Suárez

El estreñimiento es un problema que afecta a mucha gente. Resulta difícil conocer su prevalencia, especialmente porque desde la perspectiva de los pacientes y de los médicos, la definición es tanto objetiva como subjetiva y frecuentemente, si no se interroga cuidadosamente a los pacientes para saber a que le llaman estreñimiento, habrá una gran discrepancia entre ambos. En términos generales se considera una prevalencia del 16% (1). En México se reportó que el 34% de 1041 sujetos se consideraba estreñido, pero a la pregunta expresa ¿si Ud. no evacúa diariamente, se considera estreñido? el 60% respondió positivamente. Sin embargo, el 47% se considera estreñido si hay pujo y/o esfuerzo al evacuar, 27% si las heces son duras o en escibalos y evacuar con una frecuencia menor a la deseada sólo el 8% (2). Para el médico la definición de ROMA III facilita las cosas y permite encuadrar a los pacientes en el mismo concepto.

El estreñimiento supone una alteración del hábito intestinal que engloba diferentes componentes: frecuencia, consistencia y tamaño de las heces, esfuerzo al defecar y satisfacción pos evacuación. Pero su percepción está influida por factores culturales, psicológicos y dietéticos. Curiosamente, y tal vez por estos factores, el estreñimiento se ha ido rodeando de mitos a lo largo de la historia transmitidos por la tradición oral, como “memes” usando el termino que acuñara Richard Dawkins (3), sin ninguna evidencia científica.

Algunos de los mitos más populares son los siguientes:

Mito: Se tiene que ir al baño todos los días.

Como se comentó, las evacuaciones pueden percibirse como muy frecuentes o muy infrecuentes, blandas o duras (en toda la escala de Bristol). Estas “desviaciones de lo normal” no implican que tengan un impacto negativo en la salud. A pesar de que habitualmente se considera adecuado evacuar diariamente, el hacerlo hasta 3 veces por semana es normal y a no ser que alguien tenga alguna molestia por no ir diariamente a evacuar, el hacerlo cada 3er. día no implica ningún riesgo, como se verá más adelante.

Mito: Estar estreñido hace que el cuerpo absorba toxinas de las heces.

La creencia de que es posible auto intoxicarse a partir de excremento retenido es muy antigua, como lo muestra un papiro Egipcio del siglo XVI a.c.(4). Pero, esta teoría alcanzo su máxima popularidad a principios del siglo XX al considerarse por muchos médicos como F. Moutier, Wilms, Hofmeister y en especial por el cirujano con W. Arbuthnot Lane (5), quien señalo “no tengo duda, que la autointoxicación es la causa de todas las enfermedades crónicas de la civilización”, achacándole desde vómitos y fiebre, trastornos hormonales, epilepsia, cánceres, hipertensión y artritis, hasta la neuralgia del trigémino (6). El concepto de autointoxicación se relacionaba a la estasis del contenido del colon favoreciendo que la flora bacteriana cambiara a bacterias productoras de toxinas provocando efectos sistémicos.

La absorción de toxinas jamás pudo ser demostrada por los defensores de esta teoría. Además, los síntomas inespecíficos atribuidos a la “autointoxicación” en las personas estreñidas, son rápidamente aliviados al evacuar, sugiriendo un efecto mecánico más que sistémico.

No hay evidencia que apoye esta teoría que ha sido largamente abandonada por la comunidad científica. Sin embargo, durante más de la primera mitad del siglo pasado tanto médicos como pacientes abogaban por una colectomía para resolver los síntomas y los “riesgos” del estreñimiento. Cirugía que se ha ido abandonando y que ha quedado para casos muy seleccionados (7). No obstante, este mito continúa provocando preocupación en mucha gente, haciendo que el uso de enemas y laxantes para “limpiar” el colon todos los días sea una práctica común.

Mito: Tener un intestino más largo (dolicocolon) causa estreñimiento.

Este mito es muy frecuente, tanto en los pacientes como entre los médicos. Sin embargo, con muy poca evidencia que lo apoye. De este mito también, uno de sus fundadores y principales difusores a principios del siglo XX fue Lane. Quien sugería la colectomía para resolver el estreñimiento. Práctica que se puso muy en boga y que al ser realizada por cirujanos con menos experiencia y habilidad resultó en cifras altas de morbi-mortalidad, provocando severas críticas por otros cirujanos como Arthur Hurst quien se alarmaba “de ver con que ligereza se indican colectomías para resolver síntomas tan triviales” (8). La teoría en este mito es que un colon más largo provocará un tránsito más lento, lo que llevará a un aumento en la absorción de agua que se traducirá su vez en estreñimiento. Pero esto nunca ha sido demostrado, no hay estudios que correlacionen el tránsito colónico con la longitud del mismo (4). Waldron et al, reportan que no encuentran correlación del dolicocolon (definido como colon mayor a 200 cm. de largo) con otros parámetros de función colónica y anorrectal. Tampoco encuentran diferencias en mujeres estreñidas con o sin colon más largo (9). No hay evidencia que apoye el uso de procedimientos que acorten el dolicocolon en pacientes estreñidos, o procedimientos que rectifiquen el colon o las asas redundantes, excepto en la presencia de vólvulos bien demostrado.

Mito: Una dieta con bajo aporte de fibra causa estreñimiento.

La ingesta de fibra aumenta el volumen, la frecuencia y el peso de las evacuaciones, disminuyendo su consistencia en sujetos normales. En los pocos estudios evalúan la ingesta de la fibra en pacientes estreñidos se reporta que no hay diferencia en el consumo de fibra y agua entre pacientes y controles (4). Por otro lado, es interesante ver en el meta-análisis de Muller-Lissner que en los pacientes con estreñimiento siempre el tiempo de tránsito es mayor y el peso de las evacuaciones es menor al compararse con controles, independientemente de la ingesta de fibra. (10). Además, de no ser suficiente la ganancia para que los pacientes perciban mejoría en el estreñimiento. En otro estudio para evaluar un producto de fibra, menos de la mitad de los pacientes que se decían estreñidos reportaron mejoría (11). En este estudio solo el 20% de los pacientes con tránsito lento se beneficiaron con la fibra. Por lo que se considera que estos pacientes podrían tener un cierto déficit de ingesta de fibra. En un estudio en México tampoco se encontró diferencia entre los que se decían estreñidos y los controles en cuanto a la ingesta de fibra, ni de agua, ni en actividad física (2).

Una dieta pobre en fibra no debe considerarse la causa del estreñimiento crónico en general, aunque, puede ser un factor que contribuya en un subgrupo de pacientes. Algunos pacientes pueden ser ayudados con una dieta rica en fibra, pero muchos con estreñimiento más severo sentirán peores síntomas al aumentar la ingesta de fibra en la dieta, por el aumento de gas producto de su metabolismo.

Mito: Beber una cantidad mayor de líquido cura el estreñimiento.

Cuando se varia la ingesta de líquido en voluntarios sanos de más de 2,500 ml a menos de 500 ml al día por una semana disminuye la frecuencia de las evacuaciones de 6.9 a 4.9 por semana ($p=0.041$), el peso de 1.29 a 0.94 kg. por semana ($p=0.048$) (4). Aunque, el tiempo de tránsito oro anal fue similar en la semana dos. En un estudio similar con controles no se observó ningún efecto sobre el peso de las evacuaciones al aumentar la ingesta de líquido en uno y dos litros cada semana (12). Muller (4) presentó 4 estudios en los que la ingesta de líquido entre pacientes estreñidos y controles es similar y comenta otro en el que la entrevista a 883 ancianos (>70 a.). Los resultados no mostraron asociación entre la cantidad estimada de líquido bebido y el estreñimiento. A mayor abundamiento, Remes-Troche reporta los mismos hallazgos en población mexicana entre los controles y los pacientes que se dicen estreñidos (2).

Debido a la gran cantidad de líquido que maneja el intestino cada día (7 a 10 lt.), estos resultados no asombran. En conclusión, los datos disponibles no permiten sugerir que las evacuaciones puedan ser manipuladas de forma relevante al modificar la ingesta de líquidos. No hay evidencia que demuestre que el estreñimiento puede ser exitosamente tratado al aumentar la cantidad de líquido que se bebe a menos de que haya evidencia de deshidratación.

Mito: El uso crónico de laxantes puede causar daño intestinal y/o cáncer.

Los laxantes están entre los medicamentos más usados. Tal vez, por la mala interpretación de los síntomas y creencia de ser estreñidos, como se menciono anteriormente, o el miedo a las consecuencias de no evacuar diariamente, o a la fácil disponibilidad de los laxantes. No obstante, por el uso generalizado de los laxantes, es muy común el temor a los efectos colaterales si se usan por tiempos prolongados. Se han atribuido a los laxantes mal funcionamiento del colon, daño al sistema nervioso entérico y/o al músculo liso intestinal y dependencia e incremento del riesgo de cáncer colorectal.

Entre los laxantes estimulantes, las antraquinonas son los que producen más preocupación de daño al sistema nervioso y muscular entérico debido a que pueden producir melanosis coli. Pero, la melanosis no tiene ningún significado funcional (4).

La creencia de que el uso de laxantes produce daño al sistema mientérico deriva de estudios mal controlados y de datos conflictivos obtenidos de estudios en animales (13). Se ha encontrado que los pacientes con inercia colónica severa tienen una disminución en volumen y número de las células intersticiales de Cajal y de las neuronas entéricas, sugiriendo que las anomalías previamente encontradas pueden haber sido mal atribuidas al uso crónico de laxantes (14). Por lo tanto, los argumentos a favor de un daño inducido por laxantes al sistema nervioso autónomo del colon se han basado en experimentos pobremente documentados. En contraste, las investigaciones que no apoyan tal daño han sido bien hechas y realizadas usando una variedad de técnicas. Por lo que, es muy poco probable que el uso de laxantes estimulantes a dosis recomendadas sea peligroso para el colon (3, 15).

Por otro lado, también existe el temor de riesgo de cáncer por el uso prolongado de laxantes. Estudios en animales de laboratorio han arrojado resultados contradictorios sobre este riesgo, especialmente con antraquinonas (16). Pero estudios en humanos prospectivos y bien controlados han descartado que esto suceda, independientemente al uso prolongado o la presencia de melanosis (17). Estudios en animales también han exonerado a la fenolftaleína, el bisacodilo y el picosulfato (todos de la familia del difenilmetano) de aumentar el riesgo de cáncer de colon o de otros órganos (4).

Mito: El estreñimiento crónico aumenta el riesgo de cáncer de colon.

El considerar al estreñimiento crónico como causa de riesgo para cáncer colorectal continúa siendo motivo de debate, con reportes que señalan tanto que lo aumenta como que lo disminuye.

A este respecto el grupo del Dr. Talley de la clínica Mayo concluye en un estudio en población abierta, con más de 50,000 personas/año de segui-

miento, que el estreñimiento crónico no se asocia al aumento o disminución del cáncer de colon. Encontrando que la edad es el único factor que se asocia significativamente con el desarrollo de este cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bharucha A.E, Dorn S.D, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation GASTROENTEROLOGY 2013;144:211–217.
2. Remes-Troche J, Carmona-Sánchez R, González-Gutiérrez M, et al. ¿Qué se entiende por estreñimiento?: Un estudio en población abierta. Rev Gastroenterol Mex 2009;74:321-8.
3. Dawkins Richard. El Gen Egoísta. Las bases biológicas de nuestra conducta. 7ª. Ed. Editorial Salvat Ciencia. 1990.
4. Muller-Lissner SA. Myths and Misconceptions about chronic constipation. Am J Gastro 2005;100:232-242.
5. J. LACEY SMITH. Sir Arbuthnot Lane, Chronic Intestinal Stasis, and Autointoxication. Ann Intern Med. 1982;96(3):365-369
6. Sergentumas, Babonneix. Tratado de Patología Médica y de Terapeutica Aplicada. 2da edición. Editorial Pubul. Tomo XI, Estreñimiento por F. Moutier. Pag 418-439. Barcelona 1927.
7. Keighley MRB. Surgical management of chronic constipation. Colorectal Dis 1999;1:186–191
8. Hurst AF. An Address ON THE SINS AND SORROWS OF THE COLON Br Med J 1922;1:941
9. Waldron D, Bowes KL, Kingma YJ, et al. Colonic and anorectal motility in young women with severe idiopathic constipation. GASTROENTEROLOGY 1988 Nov;95(5):1388-94.
10. Muller-Lissner SA. The effect of wheat bran on stool weight and gastrointestinal transit time. A meta-analysis. Br Med J 1988;296:615-617.
11. Voderholzer WA, Schatke W, et al. Clinical response to dietary fiber treatment in chronic constipation. Am J Gastroenterol 1997;92:95-98.
12. Chung BD, Parekh U, Sellin JH. Effect of increased fluid intake on stool output in normal healthy volunteers. J Clin Gastroenterol 1999;28:29-32.
13. Fioramonti J, Bueno L. Toxicity of laxatives: How to discriminate between myth and fact? Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:5-7.
14. Wedel T, SPIEGLER J, SOELLNER S, et al. Enteric Nerves and Interstitial Cells of Cajal Are Altered in Patients With Slow-Transit Constipation and Megacolon. Gastroenterology 2002;123:1459–1467.
15. Wald A. Is Chronic Use of Stimulant Laxatives Harmful to the Colon? J Clin Gastroenterol 2003;36:386-389.
16. Sonnenberg A, Muller AD, Constipation and cathartics as risk factors of colorectal cancer: A meta-analysis. Pharmacology 1993;47(suppl 1):224-33.
17. Nusko G, Schneider B, Schneider I. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. Gut 2000;46:651-655
18. Choung R.S, Locke G.R, Schleck C. D, et all. Development of Colon Cancer in Chronic Constipation: A Population-Based Study With Over 50,000 Person-Years of Follow-up. Gastroenterology 2012;142(5, Suppl 1): S-571-S-572

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

Dr. Enrique Coss Adame

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 escíbalos, c) sensación de evacuación incompleta, d) sensación de bloqueo anorectal, 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.

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.

EXAMEN FÍSICO

La exploración física es importante para descartar problemas causados de estreñimiento secundario y alteraciones que sugieran la necesidad de realizar estudios paraclínicos de extensión.

TACTO RECTAL

Esta parte del examen físico se encuentra infrautilizada 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 anocutáneos 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 disineria.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

RADIOLOGÍA

La radiografía simple de abdomen se utiliza frecuentemente mas 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 colon 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 anorectal en pacientes con estreñimiento crónico. También es un método adecuado para el diagnóstico de disineria. La retención de 20% o más del material baritado sugiere disfunción anorectal. Además, se evalúa el ángulo anorectal en reposo y durante la maniobra de defecación y se puede evaluar el descenso del periné durante la maniobra. Es posible detectar rectocele, intususcepción, o 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 cuál 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 (Tabla 2). 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 rectosigmoidoscopia 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)

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 rectosigmoides).

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 mismo. 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 miopática (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 ANORECTAL

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 anorectal 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.

MANOMETRÍA ANORECTAL DE ALTA RESOLUCIÓN Y 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 anorectal, lo que puede ser útil en la evaluación de pacientes con lesiones del aparato esfinteriano (incontinencia fecal) y una mejor evaluación fisiológica del anorecto.

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 anorectal.

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. El primer paso diagnóstico-terapéutico es el iniciar el reto con fibra o laxantes osmóticos como el polietilenglicol. La falla en conseguir mejoría, 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.

TABLAS Y FIGURAS

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

Tabla 2: Datos de Alarma

Datos de Alarma en Estreñimiento Crónico
1.- Edad > 50 años 2.- Inicio Abrupto de síntomas 3.- Pérdida de Peso 4.- Síntomas nocturnos 5.- Antecedente familiar de cáncer colorectal 6.- Anemia 7.- Sangrado Transrectal 8.- Uso reciente de Antibióticos

Figura 1: Escala de Bristol






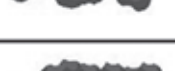

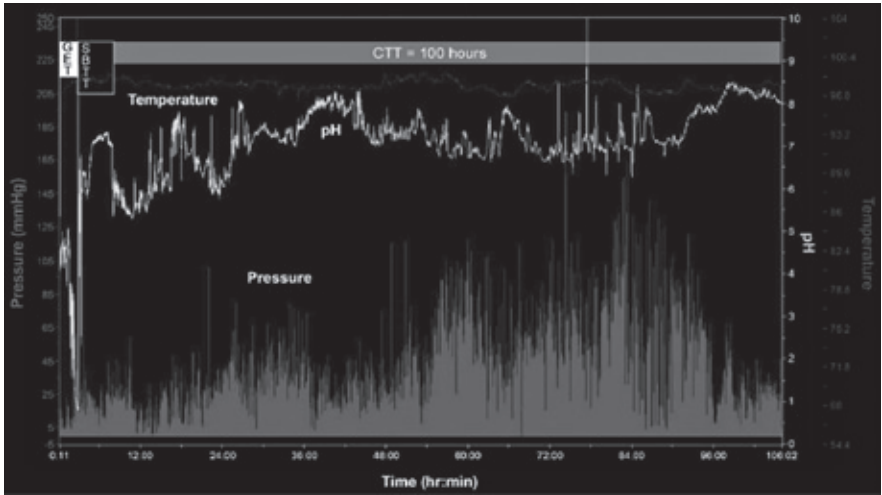
	Tipo 1 Trozos duros separados, como nueces, que pasan con dificultad
	Tipo 2 Con forma de salchicha, pero compuesta de fragmentos duros apelotonados
	Tipo 3 Como una salchicha, pero con grietas en la superficie
	Tipo 4 Como una salchicha, lisa y suave
	Tipo 5 Trozos pastosos con bordes bien definidos
	Tipo 6 Pedazos blandos y esponjosos con bordes irregulares
	Tipo 7 Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida

Figura 2: Tránsito Colónico con marcadores radioopacos



Figura 3: Estudio con cápsula de motilidad inalámbrica (SmartPill)



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 Anorectal 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.

THE MANAGEMENT OF CHRONIC CONSTIPATION

Eamonn M M Quigley

DEFINITION

Constipation is a common symptom across all ages and cultures and can be related to a host of underlying conditions, such as diabetes, hypothyroidism, Parkinson's disease and multiple sclerosis, for example, or induced by a large number of medications. However, in many cases, no obvious endocrinological, neurological, iatrogenic or other cause can be identified and constipation is termed idiopathic, or functional, chronic constipation; often referred to simply as chronic constipation. While, given that it is a functional, symptom-based disorder without a universally employed definition, the true prevalence of this entity remains unclear. Prevalence rates ranging anywhere from 2% to 27% have been reported from the Western world and it has been estimated that only one-third of those affected ever seek medical care. In the US, one in six of all adults suffers with chronic constipation. In general, chronic constipation is more common among women (prevalence rates 1-3 times greater those of men) and increases in prevalence with advancing age^{1,2}.

In the past, constipation was defined purely on the basis of stool frequency (typically, < 3 times per week) and therapies evaluated purely on the basis of their ability to increase the frequency of defecation. With a realization that, from the sufferer's perspective, constipation encompassed a number of other symptoms, such as straining, a sense of incomplete evacuation, passage of hard stools and, even, abdominal symptoms such as bloating and discomfort³, more modern definitions have attempted to encompass these symptoms. In interpreting recent studies of therapies for chronic constipation (CC) the nature of the study population is of central importance. This, in turn, will depend on how the syndrome is defined. Fortunately, most, if not all recent clinical trials in CC have employed the latest iteration of the Rome criteria; Rome III4, which states that CC must include two or more of the following:

- a. Straining during at least 25% of defecations,
- b. Lumpy or hard stools in at least 25% of defecations,

- c. Sensation of incomplete evacuation for at least 25% of defecations,
- d. Sensation of anorectal obstruction/ blockage for at least 25% of defecations,
- e. Manual maneuvers to facilitate at least 25% of defecations (e.g., digital evacuation, support of the pelvic floor),
- f. Fewer than three defecations per week.

Criteria should be fulfilled over the preceding 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis.

Furthermore, loose stools should rarely be present in the absence of laxative use and there should be insufficient criteria for irritable bowel syndrome⁴. The prominence of abdominal pain is usually regarded as the most important feature differentiating CC from constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C); while this may be achievable in clinical trials such a clear differentiation may be more challenging in clinical practice. In this regard, it is interesting to note that many of the therapies that have been introduced for CC have also been tested in IBS-C.

IMPACT

Chronic constipation (CC) can exert a significant impact on the quality of life of affected individuals, especially, if therapy is unsuccessful or of limited impact^{1,5}. Several large population-based studies have shown a reduced quality of life (QoL), especially in older age groups (above 65 years of age), among subjects with CC.^{1,5} Women with idiopathic constipation suffer more anxiety, depression, somatization and sexual dysfunction; which further impacts on quality of life⁶. CC also has extensive social and economic ramifications. This is in part related to the observation that constipation results in absenteeism as well as loss of productivity at work and school¹. Faigel estimated that constipation resulted in 2.5 million physician visits annually and that an estimated \$800 million was spent per year on laxatives alone in the United States⁷. Despite this expenditure, almost half of all patients surveyed in various parts of the world did not feel satisfied with their treatment; mostly attributable to a lack of efficacy of laxatives.^{3,9,10}

TRADITIONAL MANAGEMENT STRATEGIES

For several decades, treatment of functional constipation consisted of dietary changes (increasing dietary fiber), lifestyle modifications and the use of fiber supplements (bulking agents), stool softeners and laxatives. For many of these approaches the evidence base is thin, reflecting, in large part, the absence of high quality trials. This is mainly a historical phenomenon as these agents were introduced many years ago before the universal adoption of certain standards for the performance of clinical trials and the emergence of the current, broader definition of constipation. As a consequence, what data exists for such compounds relates almost exclusively to their impact on stool frequency¹¹.

For the bulking agents psyllium there is data to support an effect on stool frequency though these studies involved small sample sizes.^{12,13} There are no randomized controlled trials evaluating calcium polycarbophil or methylcellulose. Adverse effects such as bloating limit the utility of these agents, in general and of insoluble fiber, in particular.

In the American College of Gastroenterology systematic review of therapies for CC, stool softeners received a Grade B recommendation¹¹. However, a double-blind, placebo-controlled trial demonstrated that psyllium may be superior to docusate sodium for the treatment of chronic constipation¹³.

Other, widely used laxatives, such as anthraquinone derivatives, though widely employed and apparently effective and safe, are not supported by high-quality clinical trial data¹¹. Another stimulant laxative, bisacodyl, has, however, recently been the subject of a high-quality trial and was found to be significantly more effective than placebo in increasing complete spontaneous bowel movements (CSBMs; an outcome measure that attempts to incorporate not just stool frequency but also the patient's satisfaction with the bowel action) and improving quality of life.¹⁴ This is an important study as it suggests that, if tested, "older" laxatives may be more effective than the evidence base indicates and also raises an important issue for the design of clinical trials; are placebo-controlled studies appropriate when there are cheap, effective agents that could act as valid comparators? The relevance of this issue is exemplified by a study that showed that a "simpler", cheaper laxative, in this instance polyethylene glycol, was actually more effective than a newer, pharmaceutical, tegaserod.¹⁵

More recent arrivals such as lactulose^{16,17} and polyethylene glycol (PEG) have been shown to be effective in improving stool frequency and consistency in patients with chronic constipation in placebo-controlled studies.¹⁸⁻²¹ When compared, PEG was more effective than lactulose in increasing stool frequency, as well as improving consistency.¹⁹

While herbal supplements, other complementary and alternative treatments, combination laxatives and lubricants are widely used, there is little or no evidence base to support their use.

Of current therapies, therefore, only osmotic laxatives and bisacodyl are supported by high quality evidence and the former have been shown to impact on stool frequency and consistency alone. Though many of the therapies discussed above have been first choice treatments of chronic constipation, they do not necessarily target the complex underlying pathophysiology of CC and may result in poorly tolerated side effects such as bloating. It must be remembered that almost half of the patients using laxatives are unsatisfied due to lack of efficacy.^{3,9,10} These challenges prompted a search for newer approaches that have been more directly targeted towards the pathophysiology of chronic constipation.

NEW APPROACHES

Current efforts in drug development in the area of constipation research are focused on three primary targets:

a. Motility

This approach is based on the well-documented concept that CC, in many instances, is based on slow colonic transit which, in turn results from colonic hypomotility, including an absence of high-amplitude propagated contractions.

b. Secretion

A novel approach based on a manipulation of a normal physiological process; i.e. intestinal secretion. These agents target one or more pathways which promote intestinal secretion and thus lubricate the stool and facilitate its passage; some of these agents may have additional effects on motility and sensation.

c. Bile acid absorption

Another manipulation of normal physiology which seeks to impair distal ileal absorption of bile salts so that they pass into the colon where they are de-conjugated and, as secondary bile acids, increase colonic motility and secretion and promote defecation.

PROKINETICS

Alterations in serotonin levels or signaling affect gut motility, sensation and secretion²². Not surprisingly, therefore, 5-HT receptors, abundant in the gut, have been the target of much interest. Of the various 5-HT receptors present in the gastrointestinal tract, the 5-HT₄ receptor has been that most closely associated with the promotion of intestinal motility and transit and a number of agonists for this receptor developed²³. The first of these, cisapride, was shown to have some efficacy in constipation²⁴ but a lack of selectivity and interactions with the Human ether-a-go-go-Related Gene (hERG) channel led to the world-wide withdrawal of the drug because of the occurrence of hERG channel-mediated cardiac arrhythmias²⁴. Next came tegaserod which though shown to be effective in constipation and C-IBS was demonstrated²³ and granted approval for these indications in some countries, was ultimately withdrawn because of a small excess of cardiovascular ischemic events; the pathogenesis of which remains unclear²⁵.

In contrast to cisapride and tegaserod, prucalopride is a high affinity, highly selective 5-HT₄ that has a low affinity for other 5-HT receptors and for the hERG-K cardiac channels²⁶⁻²⁸. The high affinity for the 5-HT₄ receptor confers greater efficacy for prucalopride while low affinity for the hERG-K⁺ channel explains why it has not been shown to be arrhythmogenic²⁹; together they confer a major therapeutic advantage for prucalopride over cisapride. As a prokinetic agent prucalopride promotes colonic motility and transit.

Prucalopride has been studied in three large (>500 patients), multi-center, double blind, placebo-controlled trials; these that showed that prucalopride significantly improved bowel function, reduced constipation-related symptoms, improved patient satisfaction and constipation-related quality of life.³⁰⁻³² The most common adverse effects reported from these trials include headache (25–30% prucalopride; 12–17% placebo), nausea (12–24%; 8–14%), abdominal pain or cramps (16–23%; 11–19%) and diarrhea (12–19%; 3–5%). Prucalopride is currently approved in a number of countries for treatment of chronic constipation in women who failed laxative treatment and has been shown to be effective in this sub-population³³. The current recommended dose is 2 mg once daily in oral tablet form. It has been used safely in the elderly where a lower dose of 1 mg per day is recommended.

Velusetrag is another selective 5-HT₄ agonist that stimulates colonic motility and transit³⁴ and in a 4-week phase II dose-ranging study has been shown to increase spontaneous bowel movements in CC³⁵; results of phase III studies are awaited. Naronapride has also been studied in a single randomized controlled trial and shown to be effective in CC.³⁶ For all of these highly selective 5-HT₄ agonists, side effects were generally minor with headache being the most frequent problem.³⁷

PRO-SECRETORY AGENTS

This approach is based on the physiology of intestinal secretion and on the pathophysiology of excess secretion induced by bacterial toxins.³⁸ These agents promote intestinal secretion locally in the intestine and, in this manner, lubricate the stool and facilitate its passage.

The first of these agents to be introduced was lubiprostone, a bicyclic fatty acid that activates a specific chloride channel (CLC-2) located on the apical membrane of the enterocyte. Activation of this channel leads to an indirect activation of Na-K-Cl- co-transport, increasing water secretion in the intestinal lumen. Some degree of controversy still exists on whether the secretory effects of lubiprostone are solely attributable to its action on CLC-2 channels or if it acts on the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) as well. Indeed, there is now a considerable body of evidence to indicate that lubiprostone acts primarily by activating the enterocyte apical anion channel CFTR through interaction with basolateral prostaglandin E₄ (EP₄) receptors.³⁹ Though *in vitro* lubiprostone has been shown to directly stimulate smooth muscle through prostaglandin receptors (such as G-protein coupled cyclic AMP), its effects on intestinal and colonic musculature are unclear⁴⁰. Similarly, effects, in clinical studies, on intestinal and colonic transit, as well as intestinal sensory function, have not been consistent.^{41,42} Lubiprostone, in contrast, appears to enhance intestinal barrier function.⁴³

Following on the phase II study of Johanson and colleagues that showed that lubiprostone improved the frequency of spontaneous bowel movements⁴⁴, phase III RCTs have confirmed its efficacy in CC,⁴⁵ Lubiprostone

has been studied for long-term safety over periods of 48 to 52 weeks, and demonstrated a good overall safety profile,⁴⁶⁻⁴⁸ Given that lubiprostone is not systemically absorbed, it was surprising to find that nausea was the most common adverse effect followed by diarrhea (as would be predicted). No major electrolyte disturbances were seen. Lubiprostone was approved by the FDA in 2006 for the treatment of chronic idiopathic constipation, in 2008 for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation in women and in 2013 for the management of opioid-induced constipation (OIC). The recommended dose is 24 micrograms twice daily (BID) for CC, 8 micrograms BID for IBS-C and 24 mcg twice daily for OIC.

The other pro-secretory agents are guanylate cyclase-C (GC-C) agonists. Linaclotide, a 14-amino acid peptide, and plecanatide (structurally highly similar to the physiological agonists of GC-C receptors, uroguanylin and guanylin) bind to and activate guanylate cyclase C on the luminal surface of the intestinal epithelium. Activation of GC-C generates cyclic guanosine monophosphate (cGMP). An increase in intracellular cGMP within intestinal epithelial cells activates CFTR, increasing the secretion of Cl⁻ and HCO₃⁻ as well as the rate of plasma-lumen water flux; the net effect being an augmentation of stool volume.^{38,49,50} The mode of action, thereby, is identical to that of diarrhea associated with enterotoxigenic *E. coli* infection³⁸ although greatly attenuated.

Linaclotide has been shown to accelerate intestinal transit in man⁵¹ and reduce visceral afferent traffic in laboratory animals⁵². While caution must be maintained in extrapolating from rodent to man, the latter effect may be of particular benefit in IBS-C⁵³. This visceral analgesic effect has not been demonstrated for lubiprostone.⁵⁴

In phase III studies, linaclotide has been shown to be effective in both CC⁵⁵ and IBS-C⁵⁶⁻⁵⁸. In IBS-C efficacy has been demonstrated for up to 26 weeks and symptoms such as bloating which, traditionally, have been very resistant to therapy, have also shown improvement.⁵⁶⁻⁵⁸ Reflecting its negligible systemic absorption, the main adverse event experienced in these studies has been diarrhea; notably, nausea has not been an issue.⁵⁵⁻⁵⁸

Plecanatide is another luminally-active, minimally absorbed GC-C receptor agonist which is currently undergoing phase III studies in CC and IBS-C; phase I and II studies suggest that this agent has a similar profile and should also be effective in these disorders.^{59,60}

INHIBITORS OF BILE ACID ABSORPTION

It has been known for decades that deconjugated bile salts increase colonic motility and secretion and, if present in excessive amounts, lead to what has been termed cholerrheic diarrhea. Indeed, there has, of late, been an increased recognition of the contribution of ileal bile acid malabsorption to what would have formerly been classified as diarrhea-predominant IBS.⁶⁰

With the description of the ileal bile acid transporter (IBAT), inhibitors of this molecule have been developed and one, elobixibat, has been subjected to phase II clinical trials in CC with encouraging results.^{61,62} Not only did this agent result in relief of constipation but one of its “side effects” included a reduction in low-density lipoprotein cholesterol. At higher doses, abdominal cramping and diarrhea were, as would be predicted, problematic.⁶³ As for the pro-secretory agents, systemic absorption is minimal. This agent is currently in phase III trials.

CONCLUSION

After years of drought these are exciting times in the pharmacology and therapeutics of functional gastrointestinal disorders and for constipation-related syndromes, in particular. New prokinetic agents which are more selective and appear to be free from the cardiotoxic effects that bedeviled prior agents in this category have been introduced and another class of compounds, pro-secretory agents, have demonstrated efficacy in both CC and IBS-C and, thanks to their minimal absorption, have favorable adverse event profiles.

REFERENCES

1. Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011;25 Suppl B:11B-15B.
2. Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:18-25.
3. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1480-91.
5. Wald A, Sigurdsson L. Quality of life in children and adults with constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:19-27.
6. Mason HJ, Serrano-Ikkos E, Kamm MA. Psychological morbidity in women with idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2852-7.
7. Faigel DO. A clinical approach to constipation. *Clin Cornerstone* 2002;4:11-21.
8. Cheskin LJ, Kamal N, Crowell MD, et al. Mechanisms of constipation in older persons and effects of fiber compared with placebo. *J Am Geriatrics Soc* 1995;43:666-9.
9. Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:917-30.
10. Wald A, Mueller-Lissner S, Kamm MA, et al. Survey of laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia: a comparison of six countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:274-84.
11. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol*. 2005;100 Suppl 1:S5-S21.
12. Ashraf W, Park F, Lof J, Quigley EM. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:639-47.

13. McRorie JW, Daggy BP, Morel JG, et al. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:491-7.
14. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:577-83.
15. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1964-71.
16. Sanders JF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J Am Geriatrics Soc* 1978;26:236-9.
17. Bass P, Dennis S. The laxative effects of lactulose in normal and constipated subjects. *J Clin Gastroenterol* 1981;3 Suppl 1:23-8.
18. Corazzari E, Badiali D, Habib FI, et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41:1636-42.
19. Attar A, Lemann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44:226-30.
20. Corazzari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-6.
21. DiPalma JA, DeRidder PH, Orlando RC, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2000;95:446-50.
22. Crowell MD, Shetline MA, Moses PL, et al. Enterochromaffin cells and 5-HT signaling in the pathophysiology of disorders of gastrointestinal function. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:55-60.
23. Emmanuel AV, Tack J, Quigley EM, Talley NJ. Pharmacological management of constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21Suppl 2:41-54.
24. Quigley EMM. Cisapride. What can we learn from the rise and fall of a prokinetic? *J Dig Dis* 2011;12:147-56.
25. Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5HT4 agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:745-67.
26. Quigley EMM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5:23-30.
27. Sanger GJ, Quigley EMM. Constipation, IBS and the 5-HT4 receptor: what role for prucalopride? *Clin Med Insights: Gastroenterology* 2010;3:21-33.
28. Potet F, Bouyssou T, Escande D, Baro I. Gastrointestinal prokinetic drugs have different affinity for the human cardiac human ether-a-gogo K(+) channel. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:1007-12.
29. Mendzelevski B, Ausma J, Chanter DO, et al. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT study. *Br J Clin Pharmacol*;73:203-9.
30. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplasseche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *New Engl J Med* 2008;358:2344-54.
31. Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357-65.

32. Quigley EM, Vandeplasse L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation—a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315-28.
33. Tack J, Quigley EMM, Camilleri M, et al. Efficacy and safety of oral prucalopride in women with chronic constipation in whom laxatives have failed: an integrated analysis. *UEG J* 2013;1:48-49.
34. Manini ML, Camilleri M, Goldberg M, et al. Effects of Velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:42-9, e7-8.
35. Goldberg M, Li YP, Johanson JF, et al. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT₄ agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1102-12.
36. Palme M, Milner PG, Ellis DJ, et al. A novel gastrointestinal prokinetic, ATI-7505, increased spontaneous bowel movements (SBMs) in a phase II, randomized, placebo-controlled trial of patients with chronic idiopathic constipation (CIC). *Gastroenterology* 2010;138:S128-9.
37. Shin A, Camilleri M, Kolar G, Erwin P, West CP, Murad MH. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT₄ agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:239-253.
38. Lin JE, Valentino M, Marszalowicz G, et al. Bacterial heat-stable enterotoxins: translation of pathogenic peptides into novel targeted diagnostics and therapeutics. *Toxins* 2010;2:2028-54.
39. Bassil AK, Borman RA, Jarvie EM, et al. Activation of prostaglandin EP receptors by lubiprostone in rat and human stomach and colon. *Br J Pharmacol* 2008;154:126-35.
40. Cuppoletti J, Malinowska DH, Chakrabarti J, Ueno R. Effects of lubiprostone on human uterine smooth muscle cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 2008;86:56-60.
41. 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* 2006;290:G942-7.
42. Sweetser S, Busciglio IA, Camilleri M, et al. Effect of a chloride channel activator, lubiprostone, on colonic sensory and motor functions in healthy subjects. *Am J Physiol* 2009;296:G295-301.
43. Cuppoletti J, Blikslager AT, Chakrabarti J, et al. Contrasting effects of linaclotide and lubiprostone on restitution of epithelial barrier properties and cellular homeostasis after exposure to cold stressors. *BMC Pharmacol* 2102;12:3.
44. Johanson JF, Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ;25:1351-61.
45. 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.
46. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, Ueno R. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090-7.
47. Lembo AJ, Johanson JF, Parkman HP, et al. Long-term safety and effectiveness of lubiprostone, a chloride channel (CIC-2) activator, in patients with chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 2011;56:2639-45.
48. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, et al. 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.
49. Verkman AS, Galletta LJV. Chloride channels a drug targets. *Nat Rev Drug Discovery* 2009;8:153-171.
50. Lin JE, Valentino M, Marszalowicz G, et al. Guanylate cyclase-C receptor activation: unexpected biology. *Curr Opinion Pharmacol* 2012;12:632-40.
51. Andresen V, Camilleri M, Busciglio IA, et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;133:761-8.
52. Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:312-e84.
53. 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 with constipation. *Gastroenterology.* 2010;139:1877-1886.
54. Whitehead WE, Palsson OS, Gangarosa L, et al. Lubiprostone does not influence visceral pain thresholds in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:944-e400.
55. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med.* 2011;365:527-36.
56. Quigley EM, Tack J, Chey WD, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:49-61.
57. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 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.
58. 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.
59. Shailubhai K, Comiskey S, Foss JA, et al. Plecanatide, an oral guanylate cyclase C agonist acting locally within the gastrointestinal tract, is safe and well-tolerated in single doses. *Dig Dis Sci* 2013 [epub ahead of print].
60. Shailubhai K, Talluto C, Comiskey S, et al. A Phase IIa randomized, double-blind, placebo-controlled, 14-day repeat, oral, dose-ranging study to assess the safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of plecanatide (SP- 304) in patients with chronic idiopathic constipation (Protocol No. SP- SP304201-09) http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1347613/000110465910052588/a10-19351_3ex99d1.htm accessed May 9th 2013)
61. Wong BS, Camilleri M. Elobixibat for the treatment of constipation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22:277-84.
62. Simrén M, Bajor A, Gillberg PG, et al. Randomised clinical trial: The ileal bile acid transporter inhibitor A3309 vs. placebo in patients with chronic idiopathic constipation—a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:41-50.
63. Chey WD, Camilleri M, Chang L, et al. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1803-12.

INCONTINENCIA FECAL, UNA CONDICIÓN DEVASTADORA. ¿CÓMO MANEJARLA?

Dr. Enrique Coss Adame

INTRODUCCIÓN

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.

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).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El objetivo del tratamiento de la IF es el control de los síntomas y mejorar la calidad de vida de quien la padece. Inicialmente, los pacientes deben intervenir para modificar su estilo de vida, relacionado con la dieta primordialmente.

Especialmente evitar alimentos que fomentan la presencia de heces disminuidas en consistencia. El perder peso está asociado a mejoría de los índices de IF así como evitar fumar y establecer una rutina de ejercicio aeróbico.

MANEJO MÉDICO

Estudios han demostrado que la fibra (agente formador de bolo) es efectiva en pacientes con IF. Un estudio aleatorizado mostró que el suplemento de fibra ayuda a mejorar la frecuencia y consistencia de las evacuaciones durante el primer mes de consumo.

Los medicamentos útiles en IF son aquellos que fomentan estreñimiento como lo son la loperamida, difenoxilato entre otros. La posología es muy variable y dependen del caso particular y del tipo de IF que se trate (urgencia, pasiva, etc). La loperamida, actúa además a nivel del músculo del esfínter anal, incrementando su tono, razón que la hace útil.

Los pacientes colecistectomizados que presentan diarrea e IF, pueden beneficiarse de secuestradores de sales biliares como colestiramina, más la evidencia a favor es muy baja. Otros tratamientos como amitriptilina, valproato de sodio y fenilefrina tópica han sido utilizados y hay reportes en cohortes muy pequeñas.

BIORETROALIMENTACIÓN (BRA)

Esta terapia consiste en el uso de herramientas visuales, auditivas y sensoriales para mejorar la fuerza del aparato esfinteriano. Mediante la BRA, el paciente adquiere un reentrenamiento acerca de cómo utilizar los músculos de la pelvis a favor de la continencia fecal. En particular, la BRA esta dirigida a mejorar el esfínter anal externo (músculo estriado voluntario). Además, los pacientes pueden presentar hiper o hiposensibilidad rectal, mecanismos que pueden estar involucrados en la fisiopatología de la IF y la BRA sensorial busca mejorar este aspecto.

Los protocolos de BRA son muy heterogéneos y varían según el centro donde se apliquen. El objetivo en todos son: a) incrementar la fuerza del esfínter externo, b) mejorar la coordinación (evitar uso de musculatura abdominal durante la maniobra de apretar) y c) mejoría de la sensibilidad rectal (en caso necesario).

Parece ser que independiente del protocolo utilizado, los síntomas de los pacientes mejoran posterior a esta terapia. Se han buscado factores predictores para la respuesta, pero ni los estudios de imagen (defecografía, RMN) ni los estudios fisiológicos han mostrado capacidad de determinar que paciente responderá a BRA. Lo que si parece ser un factor que ayuda al éxito del tratamiento es el uso de manometría para dirigir las sesiones de ejercicios, en comparación a hacer la terapia sin manometría, probablemente porque esto ayuda al paciente a comprender de mejor manera como realizar los ejercicios. Se ha probado la estimulación eléctrica del esfínter como adyuvante del tratamiento con aparente mejoría.

Estudios controlados han mostrado una respuesta de los pacientes con IF de entre un 40-85% y un 70% reportan mejoría de los índices de calidad de vida. La mejoría se observa alrededor de la cuarta sesión (el protocolo es de 6 a 8 sesiones cada 15 días) y el factor mas importante para su éxito es la constancia del paciente que debe estar altamente motivado a continuar con esta rehabilitación. Se ha observado en varias series, que del total de pacientes que inician BRA solo el 44% la concluye, situación que impacta mucho en su desenlace.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Reparación

La esfinteroplastia es considerada como el tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con IF. La gran mayoría de los pacientes tienen historia de trauma obstétrico importante o lesiones quirúrgicas del esfínter.

La técnica consiste en la disección para exponer los cabos terminales del esfínter (generalmente lesiones anteriores) y sobreponerlos para unirlos mediante sutura. La reparación posterior es infrecuente a menos que se deba a alguna lesión iatrogénica.

A largo plazo se reporta una efectividad de 70% mientras que a largo plazo baja a un 15-60%.

Se desconoce si la BRA previa a la esfinteroplastia o posterior a la misma incrementa la efectividad de ambas estrategias de tratamiento.

Se han descrito otros procedimientos quirúrgicos mayores, como la trasposición de músculo gracilis, que generalmente se usa en casos de trauma local importante o posterior a iatrogenia en el esfínter. Consiste en la trasposición del paquete neurovascular del músculo a transponer. Puede utilizarse estimulación eléctrica posterior al tratamiento quirúrgico.

El esfínter artificial es una alternativa para problemas con una pérdida muy importante de la masa muscular e IF grave. Requiere seguimiento a largo plazo y un paciente motivado. Los esfínteres artificiales son manuales, y consisten en 3 estructuras: a) un sistema de tubos, b) una bomba (que contiene usualmente 40 mL de líquido) y c) sistema de anillos (esfínter artificial). Estos dispositivos son de diferentes materiales desde silicona, látex entre otros. Son efectivos en IF grave y comparativamente equivalentes a la trasposición muscular.

Radiofrecuencia

Conocido como procedimiento SECCA, se basa en la aplicación de energía en el esfínter anal interno lo que hace que se remodele la presencia de colágeno en la región. Es una alternativa a la cirugía en quienes no son candidatos o no desean la misma. Se aplica con sedación consciente, y se utiliza un kit comercial similar a una anoscopia e iniciando la estimulación desde la zona pectinia y hacia distal. Se ha reportado éxito a 5 años de hasta 50% y mejoría de scores de incontinencia pero sin demostrar mejoría de los parámetros de manometría anorectal.

Materiales Inyectables

Son derivados de ácido hialurónico, silicona entre otros. La inyección es simple, generalmente 1 mL en cada uno de los cuadrantes. No se conoce el me-

canismo de acción pues manométricamente no se ha visto mejoría de los parámetros de presión. Se ha visto mejoría en los parámetros de calidad de vida y hasta una reducción del 50% de los episodios de incontinencia.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen proctalgia y fiebre mientras que el sangrado y los abscesos son infrecuentes.

Parecen ser útiles en pacientes con IF de leve a moderada y pacientes con el subtipo fuga.

CONCLUSIONES

La incontinencia fecal es una condición frecuente en la población femenina y de edad avanzada. Este problema deteriora en forma importante la calidad de vida de quien la padece, restringe sus actividades y es poco reportada entre los pacientes por la pena que esto ocasiona. El tratamiento óptimo puede requerir múltiples intervenciones o combinación de estrategias con el objetivo de aliviar la frecuencia de episodios de IF.

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

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ESTREÑIMIENTO E INCONTINENCIA FECAL ¿CUÁNDO, A QUIÉN, CÓMO?

Dr. Oscar Durán Ramos

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA INCONTINENCIA FECAL

La incontinencia fecal se define como la pérdida de la capacidad para controlar las heces fecales y su expulsión en el lugar y momento adecuados. Para entender la incontinencia es importante conocer como los humanos son capaces de tener continencia fecal. Múltiples factores contribuyen a la capacidad de controlar las heces fecales:

- Consistencia de las heces fecales: Las heces firmes pueden ser controladas de manera más sencilla que las líquidas.
- Peristalsis rectosigmoidea: Tiene un papel importante, manteniendo el recto vacío la mayor parte del tiempo. Este movimiento antipersistáltico originado en la región rectosigmoidea explica por que los pacientes con antecedente de resecciones anteriores bajas frecuentemente presentan urgencia defecatoria y dificultades en el control de la continencia.
- Capacidad rectal: Un recto que no se distiende de manera adecuada se asocia a urgencia defecatoria de manera frecuente y puede generar pérdida involuntaria de las heces.
- Integridad de la musculatura del piso pélvico: Los músculos del piso pélvico forman una barrera cuando están contraindos y durante la defecación se relajan para permitir la apertura anal.
- Integridad del esfínter anal interno.
- Sensibilidad anorrectal y sistema nervioso central.

La pérdida de la continencia fecal se asocia a alteraciones en alguno de estos factores.

La incontinencia fecal es un problema frecuente; sin embargo muchos casos no son reportados. No representa un diagnóstico sino el síntoma que puede tener diferentes causas. Es un trastorno con gran repercusión social, calculándose que afecta al 2.2% de los adultos en EUA; sin embargo en aquellos adultos mayores que habitan en asilos la prevalencia es del 45%.¹

TRATAMIENTO

Tratamiento conservador

El tratamiento conservador debe ser el manejo inicial de los pacientes con incontinencia. Éste cumple con las premisas de mejorar la continencia, la calidad de vida del paciente, el estado de bienestar psicológico y la función del esfínter anal. Cuando existe incontinencia funcional, el trastorno de fondo debe ser tratado.²

Las opciones de manejo conservador incluyen:

- Manejo farmacológico: Agentes modificadores de la motilidad intestinal.
- Modificaciones dietéticas.
- Irrigación o lavados del colon.
- Terapia de retroalimentación (Biofeedback).
- Entrenamiento con balón.
- Electroestimulación.

Tratamiento quirúrgico

El manejo quirúrgico está indicado en aquellos pacientes que no responden al manejo inicial conservador o que presentan defectos y alteraciones anatómicas o funcionales que así lo justifiquen.³

Tabla 1. Algoritmo del tratamiento de la incontinencia fecal

Consistencia de las heces	Causa	Primera elección	Segunda elección	Tercera elección
Diarrea	Inflamatoria	Medicamentos anti-inflamatorios	Inhibidores de la motilidad	Colostomía
Pseudodiarrea	Encopresis	Laxantes	Enemas / Lavados	Colostomía
Heces Sólidas	- Piso pélvico	- Biofeedback	- Neuroestimulación sacra	-Colostomía
	- Esfínter íntegro	- Neuroestimulación sacra	- Lavados	-Colostomía
	- Lesión del esfínter	- Reparación anal	- Neuroestimulación sacra / Graciloplastia / Esfínter artificial	-Colostomía
	- Atresia anal	- Enemas / lavados	- Esfínter artificial / Graciloplastia	-Colostomía
	- Prolapso rectal	- Rectopexia	- Resección perineal	-Colostomía
Manchado de la ropa interior	Defecto de cierre	Enemas / lavados	Implante de partículas de silicón	Colostomía

Procedimientos de cerclaje anal

El procedimiento de cerclaje circunferencial anal fue originalmente descrito por Thiersch en 1891 para el manejo del prolapso rectal total, posteriormente fue adoptado para el manejo de la incontinencia fecal. Diferentes materiales han sido utilizados para este procedimiento: nylon, seda, colgajos faciales, hilo de plata y bandas de silastic. Con este procedimiento se crea una barrera al paso de las heces, sin ofrecer beneficio en el control voluntario de la continencia de las heces. La tasa de complicaciones es alta y se han descrito múltiples complicaciones como lo son la impactación fecal, infección, migración del material de sutura, incomodidad o molestias perineales.

Actualmente no existe indicación para realizar este procedimiento y en su lugar debe considerarse una colostomía.⁴

Esfinteroplastia anterior

Los pacientes con incontinencia secundaria a defectos originados por traumatismo obstétrico o defectos anteriores congénitos o iatrogénicos son los candidatos ideales a corrección quirúrgica de la incontinencia. Con este manejo se obtienen resultados funcionales adecuados en el 50-80% de los pacientes, sin embargo existe deterioro funcional a largo plazo.⁴ Los malos resultados se asocian a alteraciones en la innervación del piso pélvico no identificados en la evaluación prequirúrgica o defectos residuales del esfínter. En estos pacientes la inyección transesfintérica de biomateriales a base de silicón puede generar mejoría importante en la función del esfínter y la calidad de vida del paciente.

Reparación postanal

La reparación postanal fue descrita originalmente por Parks como un método para mejorar la continencia fecal al restaurar el ángulo anorrectal y alargar el canal anal. El procedimiento es simple de realizar, seguro y requiere de mínima tecnología. La indicación principal es el daño en la innervación del piso pélvico. Para que esta operación sea exitosa se requiere de un complejo muscular íntegro estructuralmente. Los resultados iniciales son satisfactorios, restaurando la continencia fecal en el 40-50% de los pacientes; sin embargo existe deterioro a largo plazo y un 30% de los pacientes no presentan beneficio alguno. Este tipo de manejo ha sido reemplazado por nuevas terapias, en particular la neuroestimulación sacra.⁶

Neuroestimulación Sacra

Matzel inició con la estimulación del nervio sacro para el tratamiento de la incontinencia fecal en 1995. Este método representa una alternativa atractiva porque ofrece la oportunidad de evaluar la estimulación antes de decidir la colocación permanente del implante. La literatura reporta una tasa de éxito del 80%, sin embargo aún se requiere evaluar los resultados a largo plazo.

Las complicaciones son mínimas, generalmente relacionadas a infecciones. La mejor indicación para esta terapia son los pacientes con esfínteres anatómicamente íntegros o que fueron sometidos a una reparación quirúrgica no exitosa en el pasado.⁷ Al parecer los resultados en pacientes con incontinencia neurogénica son adecuados.⁸

Graciloplastia dinámica

Los pacientes con un esfínter anal completamente destruido o con defectos anatómicos importantes a ese nivel requieren de reparación anal quirúrgica. Para estos pacientes la graciloplastia dinámica constituye una alternativa adecuada. El músculo Gracilis es un músculo largo, localizado en la región medial superior de la pierna, funciona como músculo auxiliar durante la aducción y puede liberarse de su inserción sin comprometer la función aductora del miembro pélvico. Este músculo es liberado de su inserción y tunelizado de manera subcutánea en el periné. Actualmente se asocia este procedimiento a la estimulación crónica de baja frecuencia con un implante estimulador para el control de la apertura anal por medio del operador. Los resultados de esta técnica dependen de la experiencia del cirujano, con tasas de éxito del 40-80%.⁹ La tasa de complicaciones es alta, sin embargo las complicaciones se pueden manejar sin repercutir en el resultado final.

Esfínter artificial

Representa una alternativa a la graciloplastia dinámica. En lugar de utilizar un músculo autólogo, se realiza un cerclaje circular del ano con un implante de elastómeros de silicón que se llena de fluido. Este implante se conecta a una bomba de control que regula la presión y al mantenerse inflado comprime el ano evitando la salida de materia fecal. La cirugía es más fácil de realizar que la graciloplastia con la desventaja de que se coloca un cuerpo o material extraño alrededor del ano. La erosión del implante es un problema frecuente. La experiencia del cirujano con esta técnica es de suma importancia en los resultados.¹⁰

Colostomía

Cuando el manejo médico conservador o el manejo quirúrgico antes descrito han fracasado en alcanzar un nivel aceptable de continencia, el paciente se encuentra con una colostomía perineal. En estos pacientes se debe ofrecer como última alternativa una colostomía abdominal. La colostomía terminal generalmente representa una alternativa aceptada por estos pacientes pues simplifica los cuidados intestinales y claramente mejora la calidad de vida.

Manejo perioperatorio

La profilaxis antibiótica perioperatoria está indicada en todos los pacientes que serán sometidos a una cirugía o procedimiento para corregir la incontinencia, más aún en aquellos en quienes se implantará un material extraño.

La preparación intestinal previa a la cirugía no está indicada de manera rutinaria. La administración de laxantes en los primeros días del periodo postquirúrgico sirve para prevenir el paso de heces firmes. La protección de la reparación quirúrgica con un estoma de derivación proximal usualmente no es necesaria.

CONCLUSIONES

La incontinencia fecal no es una enfermedad intratable en la actualidad. En la mayoría de los casos, es posible ayudar a los pacientes con manejo conservador, cirugía o manejo combinado. Es fundamental una evaluación de todos los factores que contribuyen a la incontinencia para dirigir la terapia a la restauración o corrección de los factores involucrados.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ESTREÑIMIENTO

El estreñimiento representa uno de los principales motivos de consulta a internistas, gastroenterólogos y cirujanos colorrectales. Aún en la actualidad, las indicaciones para el manejo quirúrgico del estreñimiento son controversiales y mal definidas. Todos los pacientes con este problema requieren de un adecuado abordaje diagnóstico; una evaluación clínica completa y en aquellos en quienes se sospeche alguna causa mecánica o maligna (pacientes con estreñimiento de reciente aparición) deben realizarse los estudios paraclínicos correspondientes. Algunas de las principales indicaciones para el manejo quirúrgico del estreñimiento se presentan a continuación.

Tabla 2. Indicaciones para el manejo quirúrgico del estreñimiento

Indicaciones para el manejo quirúrgico del estreñimiento
INERCIA COLÓNICA MEGACOLON / MEGARRECTO IDIOPÁTICO OBSTRUCCIÓN DE LA SALIDA ANORRECTAL (Anismo, Síndrome puborrectal, Piso pélvico espástico) INTUSUSEPCION RECTAL RECTOCELE ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG (del adulto, de segmento corto) ENFERMEDAD DE CHAGAS

Existen múltiples opciones quirúrgicas para el manejo del estreñimiento, el tratamiento debe ser individualizado y dirigido a la corrección de la causa que lo origina.

ALTERACIONES EN EL TRÁNSITO INTESTINAL (INERCIA COLÓNICA)

Los pacientes que presentan estreñimiento secundario a enlentecimiento del tránsito colónico, ya sea con o sin dilatación colónica o rectal y que no responden al manejo médico farmacológico o dependen del uso excesivo de laxantes son candidatos a manejo quirúrgico.¹¹ Dentro de las opciones de manejo para estos pacientes las más importantes, son las terapias de resección colónica (asociadas a anastomosis primarias) y en fechas recientes la terapia de neuroestimulación sacra.

Tabla 3. Opciones de manejo quirúrgico en pacientes con Inercia colónica

Inercia colónica. Opciones de Manejo quirúrgico
- Proctectomía + Anastomosis coloanal - Proctocolectomía restaurativa - Procedimiento de enema continente anterógrado - Procedimiento de Duhamel - Neuromodulación sacra

Los resultados obtenidos con las terapias de resección y anastomosis son satisfactorios, siendo la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal el procedimiento con la tasa mas alta de éxito (80-97%).¹¹ Los peores resultados se obtienen con resecciones limitadas, con tasas de éxito del 35-75%.¹²

OBSTRUCCIÓN DE LA SALIDA ANORRECTAL

En 1964, Wasserman describió una serie de 4 pacientes con obstrucción en la defecación secundaria a una “estenosis del anorrecto causada por un espasmo del componente externo del esfinter anal” y lo nombró “Síndrome puborrectal”.¹³ Desde entonces se han asignado múltiples términos a esta condición: anismo, síndrome del piso pélvico espástico, síndrome del puborrectal no-relajante. Las opciones quirúrgicas en estos pacientes se presentan a cotinuación.

Tabla 4. Opciones de manejo quirúrgico en pacientes con obstrucción de la salida anorrectal

Manejo en la obstrucción de la salida anorrectal.
División del músculo puborrectal Neuromodulación sacra Biofeedback Toxina Botulínica

En la década de los 60s, Wasserman y Wallace realizaban una resección parcial del musculo puborrectal en los pacientes con anismo, reportando resultados iniciales satisfactorios. Los pobres resultados en estudios posteriores motivaron que este procedimiento se abandonara hasta fechas mas recientes cuando Yu y Cui de China reportaron su serie de 18 pacientes con anismo e hipertrofia del puborrectal en quienes se realizó resección parcial del mismo con una tasa de éxito del 83%.¹⁴

Los resultados obtenidos con la terapia de retroalimentación o “biofeed-back” inicialmente fueron alentadores, con series iniciales que reportaban tasas de éxito del 48%-100%, sin embargo, en fechas más recientes se han publicado series que reportan tasas de éxito del 60-75%.¹⁵

En 1988 Hallan reportó una serie de 7 pacientes con anismo en quienes aplicó toxina botulínica tipo A, con resolución de los síntomas en 6 pacientes. Sin embargo estudios posteriores han demostrado una baja tasa de éxitos a largo plazo con este manejo (30%) por lo que en la actualidad se considera que la inyección de toxina byilínica tiene efectos terapéuticos limitados en los pacientes que presentan anismo.^{16, 17}

Ganio et al. reportaron su experiencia con neuroestimulación sacra en los pacientes con obstrucción crónica de la salida anorrectal en 16 pacientes publicando resultados prometedores, sin embargo no han sido reproducibles por otros grupos.¹⁸

RECTOCELE E INTUSUSEPCIÓN

El rectocele se define como una herniación de la pared rectal anterior en el lumen de la vagina. Por su parte la intususepsión del recto o procidencia interna, se considera un estado previo en el desarrollo del prolapso rectal completo. Los pacientes que presentan estas alteraciones requieren de reparación quirúrgica, misma que puede realizarse por 4 abordajes; transvaginal, transperineal, abdominal y transanal, siendo la última la que se practica de manera mas frecuente con resultados satisfactorios (éxito del 78-94%).¹⁹

ENFERMEDAD DE HIRSCHPRUNG DE SEGMENTO CORTO

Basado en la premisa de que cuando los pacientes con enfermedad de Hirschsprung clásica son sometidos a un procedimiento de Rehbein (resección rectal anterior restaurativa) un segmento agangliónico permanece y los síntomas de estreñimiento persisten, Bentley recomendó usar la miomectomía anorrectal en el tratamiento de los pacientes con Hirschsprung de segmento corto. Las tasas de éxito publicadas varían del 62 al 100%.²⁰

Actualmente se considera que la miomectomía anorrectal solo es efectiva en los pacientes con tono anal basal incrementado en asociación con tránsito colónico normal.

ENFERMEDAD DE CHAGAS

En cuanto a la enfermedad de Chagas, el megacolon es la complicación mas frecuente de esta tripanosomiasis intestinal, resultando en un estreñimiento severo, por lo que está indicado el manejo quirúrgico.

Se han propuesto múltiples procedimientos para el manejo quirúrgico de esta entidad como la sigmoidectomía, rectosigmoidectomía, hemicolectomía izquierda y colectomía subtotal, sin embargo el seguimiento a largo plazo de estos pacientes ha demostrado la persistencia de los síntomas de aquellos pacientes en los que se preservó el recto con función motora anormal, el cual persiste actuando como un obstáculo en la progresión del bolo fecal. Los mejores resultados en el manejo quirúrgico de esta entidad son en los que se

incluye la resección de la mayoría del recto disfuncional, o los procedimientos de exclusión rectal como el procedimiento de Duhamel-Haddad.²¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whitehead WE, Wald A, Norton NJ. Treatment options for fecal incontinente. Dis Colon Rectum 2001; 44(1):131-142; discusión 142-144.
2. Madoff RD, Beaten CG, Christiansen J, et al. Standards for anal sphincter replacement. Dis Colon Rectum 2000;43(2):135-141.
3. Rintala R, Mildh L, Lindahl H. Fecal continente and quality of life for adult patients with an operated high or intermediate anorectal malformation. J Pediatr Surg 1994;29(6):777-780
4. Tjandra JJ, Han WR, Goh J, et al. Direct repair vs. Overlapping sphincter repair: a randomized, controlled trial. Dis Colon Rectum 2003;46(7):937-942; discusión 942-943.
5. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Malouf AJ, et al. Injectable silicone biomaterial for faecal incontinente due to internal anal sphincter dysfunction. Gut 2002;51 (2):225-228.
6. Matsuoka H, Mavrantoni C, Wexner SD, et al. Postanal repair for fecal incontinente—is it worthwhile? Dis Colon Rectum 2000;43 (11):1561-1574
7. Vaizey CJ, Kamm MA, Roy AJ, Nicholls RJ. Double blind crossover study of sacral nerve stimulation for fecal incontinente. Dis Colon Rectum 2000;43(3):298-302.
8. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Nicholss RJ, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinente due to systemic sclerosis. Gut 2002;51(6):881-883.
9. Rongen MJ, Uludag O, El Naggar K, et al. Long-term follow-up of dynamic graciloplasty for fecal incontinente. Dis Colon Rectum 2003;46(6):716–721. Wong WD, Jensen LL, Bartolo DC, Rothenberger DA. Artificial anal sphincter. Dis Colon Rectum 1996;39(12):1345–1351.
11. Pikarsky AJ, Singh JJ, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Long-term follow-up of patients undergoing colectomy for colonic inertia. Dis Colon Rectum 2001;44:179–183.
12. Webster C, Dayton M. Results after colectomy for colonic inertia: a sixteen-year experience. Am J Surg 2002;186:639–644.
13. Wasserman JF. Puborectalis syndrome: Rectal stenosis due to anorectal spasm. Dis Colon Rectum 1964; 7:87–98.
14. Yu DH, Cui FD. Surgical treatment of puborectalis syndrome. J Pract Surg 1990; 10:1599–1600.
15. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. Gastroenterology 2005; 129:86–97.
16. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Albanese A. Botulinum toxin in the treatment of outlet obstruction constipation caused by puborectalis syndrome. Dis Colon Rectum 2000; 43:376–380.
17. Ron Y, Avni Y, Lukovetski A, et al. Botulinum toxin type-A in therapy of patients with anismus. Dis Colon Rectum 2001; 44:1821–1826.
18. Gano E, Masin A, Ratto C, Basile M, Realis LA, Lise G et al. Sacral nerve modulation for chronic outlet constipation. <http://www.colorep.it> (May 2003)
19. Arnold MW, Stewart WRC, Aguilar PS. Rectocele repair: Four years' experience. Dis Colon Rectum 1990; 33:684–687.
20. Bentley JFR. Posterior excisional anorectal myotomy in management of chronic fecal accumulation. Arch Dis Childhood 1966; 41:144.
21. Cutait DE, Cutait R. Surgery of Chagasic megacolon. World J Surg 1991; 15:188–197.

OVERLAP OF GERD, FUNCTIONAL DYSPESIA AND IBS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Ronnie Fass, MD

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS) are very common in the general population. The prevalence of IBS in North American ranges from 3-20%, with more prevalence estimates ranging from 10-15% (1). Thus far, there is limited information about the epidemiology of IBS in specific patient populations such as the elderly and ethnic groups other than Caucasians. IBS has a female predominance, and it peaks from the ages 20 to 45 years (1-3). IBS accounts for 25-50% of referrals to gastroenterologists (4).

GERD is also very common. Population-based studies demonstrated that 32-57% of the general adult population in Western countries demonstrated typical GERD-related symptoms within the last year. The community prevalence of weekly heartburn ranges from 10-21% (5). Both GERD and IBS are less common in Asia than in Western populations. The reported population prevalence of GERD in East Asia ranges from 3 to 7% for weekly symptoms of heartburn and/or acid regurgitation (6, 7).

Most epidemiologic studies show a significant overlap between the different functional disorders of the digestive tract in the general population (8-11). Consequently, the presence of IBS-related symptoms in patients with GERD may suggest an overlap between two distinct disorders that share a similar pathophysiologic mechanism, such as visceral hypersensitivity or gastrointestinal (GI) dysmotility (2, 12). Alternatively, lower abdominal symptoms may be part of the overall clinical presentation of GERD, suggesting that the underlying mechanism for GERD may lead to upper as well as lower gut symptoms.

The classic symptoms of GERD are heartburn, acid regurgitation, dysphagia, and belching. Extra-esophageal and atypical symptoms of GERD may include wheezing, chronic cough, hoarseness, chest pain, and sleep deprivation. However, a variety of other symptoms have been seen in GERD patients. Some appear to originate from other levels of the gastrointestinal tract. These include flatulence, abdominal discomfort, and alteration in bowel movement (13).

Irritable bowel syndrome is a chronic, relapsing, gastrointestinal disorder commonly presenting with abdominal pain, bloating, and alteration in bowel movement. Although IBS is not known to lead to serious disease of excess mortality, it has a significant impact on patients' quality of life and social functioning. The clinical presentation of IBS is quite diverse. Many of the patients report a wide range of colonic and extra-colonic symptoms (2, 14, 15).

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is frequently accompanied by dyspepsia-like symptoms including nausea, vomiting, early satiety, bloating, and belching (16-18). The presence of dyspeptic-like symptoms can greatly impact disease burden and quality of life for GERD patients (19). A small number of clinical trials with proton pump inhibitors (PPIs) in patients with GERD have demonstrated that these agents can also be effective in relieving associated dyspeptic symptoms (18, 20) despite the fact that many of these symptoms do not appear to be mediated by acid reflux. The epidemiology and underlying mechanisms for dyspeptic symptoms in GERD patients remain poorly understood. The concomitant presence of typical GERD-related symptoms with dyspeptic symptoms in a subset of GERD patients might suggest that the gamut of GERD-related symptoms is much broader than what has been appreciated thus far. Although an overlap between GERD and functional dyspepsia (FD) might provide part of the explanation, the high prevalence of dyspeptic symptoms among GERD patients and the significant response of these symptoms to antireflux treatment might favor the concept of all being manifestations of a single disease.

IBS AND GERD

Many epidemiologic studies have demonstrated that patients with GERD frequently report IBS-related symptoms.

Kennedy et al. (21) in a population-based study, explored the relationship between IBS, GERD, and bronchial hyper-responsiveness (BHR) using a symptom questionnaire. The 12-month prevalence of IBS-related symptoms for men and women was 10.5% and 22.9%, respectively. The 12-month prevalence of GERD-related symptoms was 29.4% and 28.2%, respectively. Of the 910 subjects who were found to have GERD, 19% reported IBS-like symptoms and of the 546 IBS patients, 32% were found to have GERD. The authors revealed that IBS and GERD symptoms occur more frequently together than expected and that the conditions are associated with each other.

De Vries et al. (22) studied GERD patients seeking care and demonstrated that IBS is more prevalent in GERD patients than in the general population (35% vs 0.6-6%).

In another study, Pimentel et al. (12) determined the prevalence of IBS, as defined by Rome I criteria, in subjects with GERD as compared with non-GERD controls.

Of the 35 GERD subjects, 71% were positive for IBS, whereas only 35% of the 49 non-GERD control subjects had IBS. The study demonstrated that the prevalence of IBS was significantly more common in the GERD group than in the non-GERD group. Additionally, in this study, a subset of GERD patients underwent 24-h esophageal pH monitoring, and 64% of those with IBS had abnormal pH test results.

Zimmerman (23) evaluated the prevalence of IBS in nonerosive reflux disease (NERD) patients. In this study, half of the NERD patients met the diagnostic criteria for IBS as defined by the Rome I criteria. The authors also reported that the extent of esophageal acid exposure, as measure by 24-h esophageal pH monitoring, was unrelated to symptoms of irritable bowel syndrome. Interestingly, Fass et al. (24), who summarized the results of 14 clinical therapeutic trials, demonstrated that lower abdominal complaints were present in 60% of both erosive esophagitis and NERD patients.

In a large epidemiologic study that evaluated 3,318 adult patients from general practice clinics, 72% of the GERD patients were found to have functional bowel disorders (25). Among these patients, 27% had symptoms suggestive of IBS according to the Rome II criteria, 16% functional dyspepsia, and 57% had varied functional bowel symptoms. The most commonly reported symptoms were gas and flatulence (81%), transit disorders (62%), and abdominal distension (58%).

Recently, Nastaskin et al. (26) conducted a systematic review of the literature evaluating the prevalence of IBS and GERD in the general populations and the rate of overlapping symptoms between the 2 disorders. The average prevalence of GERD was 19.4% and IBS 12.1%. Several of the included studies determined that the GERD maximum mean prevalence in patients already diagnosed with IBS was 39.3%. There was a significant variability in the GERD prevalence, ranging from 17 to 80%. The likely reason for the wide range of GERD prevalence in IBS patients appeared to depend on the method for diagnosing GERD. The maximum mean prevalence of IBS in subjects with already-known GERD was 48.8%. The prevalence of IBS in GERD patients also had a wide range (31-71%) and was clearly dependent on the criteria used to diagnose IBS (Manning, Rome I, or Rome II). This systematic review demonstrated that IBS and GERD appear to overlap to a degree that is greater than their individual prevalence in the community. The authors concluded that the prevalence of IBS in the non-GERD community was only 5.1%. These data suggested strong overlap between GERD and IBS and postulated that IBS appears to be relatively uncommon in the absence of GERD.

Several studies examining extra-colonic features of IBS clearly demonstrated that these patients frequently report typical GERD-related symptoms. The relationship between GERD and functional GI disorders has been primarily studies in IBS patients. The prevalence of GERD is higher in IBS patients than what has been observed in the general population and varies from 40 to 79% (2, 21, 27).

Smart et al (27) assessed the nature and frequency of Gastroesophageal reflux symptoms in 25 patients with IBS. Symptoms like heartburn, acid regurgitation, and dysphagia were significantly more common in the IBS patients than in an age- and sex-matched control group. Esophageal symptoms were present daily in 28% and once a week in 52% of the IBS patients. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring showed abnormal esophageal acid exposure in 50% of the IBS patients. This study also demonstrated that significant reduction in lower esophageal sphincter pressure accompanies irritable bowel syndrome, but no disturbances of esophageal body motor activity could be found. The results of this study provided clear confirmation that esophageal symptoms are significantly more common in IBS patients than in the general population (27).

In contrast, some authors showed that heartburn, which is a common complaint in IBS, was reported by nearly a third of the patients but is observed as frequently as in the control group (28).

Talley et al. (8) enrolled consecutive patients with IBS, who were classified according to their leading complaint (constipation or diarrhea predominant). Overlap with GERD-related symptoms was observed in 32.9% of the IBS-constipation predominant and 40.9% of the IBS-diarrhea predominant patients. In another study, reflux symptoms were found to be significantly higher in IBS patients as compared with patients with inflammatory bowel disease (15).

Recently, Cheung et al. (6) examined the association between GERD and IBS in a Chinese population in Hong Kong. The prevalence of IBS, according to Rome I criteria, with GERD were 4% and 5%, respectively. These findings were consistent with other studies in this region. Thirteen percent of the subjects with GERD and 11% with IBS suffered from both GERD and IBS. Gender did not have a significant effect on the chances of having IBS or GERD, but overlap of the two disorders occurred predominantly in male subject. In this study, younger subjects were also more prone to having both IBS and GERD. The prevalence of IBS has been shown to be higher in younger subjects in the Chinese population as it was documented in Caucasians and gradually decreases with age. In contrast, the prevalence of GERD increases with age. However, Agreus et al (10) found a different pattern in a sample of a Swedish population. Over 7 years, they described the prevalence of Gastroesophageal reflux symptoms as stable, whereas IBS increased over time independent of aging of the study sample.

Recent studies in twins have suggested that there is probably a distinct genetic contribution to the development of IBS and GERD. Genetic modeling confirmed the independent additive genetic effects in GERD and IBS (29). Estimates for genetic variance were 22% for IBS and 13% for GERD.

Some authors have postulated that IBS patients may have motility disturbances similar to those seen in GERD in the upper GI tract. Ineffective esophageal motility and impaired primary peristalsis have been suggested to be contributing factors to the pathophysiology of GERD (30). In IBS, alteration in colonic transit and small-bowel motility are demonstrable. Thus, some authors speculated that a general smooth-muscle dysfunction of the GI tract may explain the close relationship between IBS and GERD (31). Smart et al. (27) performed esophageal manometry in IBS subjects and demonstrated a significant reduction in lower esophageal sphincter basal pressure, which could explain GERD-related symptoms in these patients.

Several other studies suggested that GERD and IBS overlap because of general visceral hyperalgesia (6, 9, 32, 33). Visceral hyperalgesia, particularly rectal hyperalgesia, has long been associated with IBS. Trimble et al. (34) showed that IBS subjects had lower rectal sensory thresholds for pain as compared with healthy controls and concomitantly exhibited significantly lower sensory thresholds for both perception and discomfort in the esophagus.

Another study by Costantini et al. (32) demonstrated that IBS subjects have a significantly lower threshold for esophageal symptoms during esophageal provocative testing (bethanechol subcutaneously and balloon distension test), but there was no difference in esophageal motility or lower esophageal sphincter basal pressure when compared with controls. The authors hypothesized that IBS subjects do not have pathologic reflux but are rather more sensitive to physiologic reflux.

Proton pump inhibitors (PPIs) provide the most effective form of medical therapy for patients with GERD. Despite this fact, it has been estimated that between 10 and 40% of patients with GERD fail to respond or respond only partially to standard-dose proton pump inhibitors (35). Patients with typical GERD symptoms including heartburn and regurgitation are more likely to respond to PPI therapy than those with extra-esophageal symptoms such as asthma, hoarseness, or cough. Additionally, patients with NERD are less likely to respond to PPI therapy than those with erosive esophagitis. The predictors of response to PPI therapy have only been partially characterized. There are several putative mechanisms for refractory GERD including weakly acidic reflux, duodeno-gastroesophageal reflux, delayed gastric emptying, psychologic comorbidity and concomitant functional bowel disorders (36). GERD patients who also had IBS perceived their symptoms as more severe and tended not to achieve the same degree of improvement in GERD symptoms while treated with PPI as those without IBS.

Rubenstein et al. (33) found that esophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and IBS, which might partly explain the etiology of heartburn symptoms that are refractory to PPI therapy. This study suggested that visceral afferent hypersensitivity is a general gastrointestinal phenomenon that is not limited to a particular segment of the gastrointestinal tract.

Zimmerman and Hershcovici (9) estimated the presence of IBS features in NERD patients. The authors demonstrated that bowel symptoms were associated with reflux symptom scores but not with esophageal acid exposure. In this study, the presence of IBS features in a large proportion of the NERD patients may further suggest that visceral hypersensitivity could aggravate symptoms resulting from the exposure of the esophageal mucosa to acid. The findings of this study are in accordance with previous observations about the association between visceral hypersensitivity and GERD.

Jung et al. (37) conducted a population-based cross-sectional survey to determine the prevalence and risk factors for the overlap of GERD and IBS (as defined by Rome III criteria). This study confirmed previous observations that IBS and GERD occurred more commonly together than expected by chance. The authors also revealed that higher body mass index (BMI) is a predictor for increasing IBS and GERD overlap. The authors identified specific subgroups of people with both IBS and GERD. Self-reported insomnia and frequent abdominal pain were risk factors for IBS-GERD overlap as compared with IBS alone and GERD alone.

Nojkov et al. (38) evaluated the influence of comorbid IBS and psychologic distress on the response to the PPI therapy of patients with GERD. Patients with IBS reported more severe GERD symptoms at baseline but experienced a similar magnitude of improvement in GERD symptoms as compared to patients without IBS while on PPI therapy. The authors found that comorbid IBS and psychologic distress, but not the presence or absence of erosive esophagitis, influenced symptom perception and disease-specific quality of life before and after PPI therapy.

Some studies suggest that IBS-like symptoms are part of the symptom spectrum of GERD and can represent an extra-esophageal, but GI-related, manifestation of GERD (25, 39). Evidence to support this hypothesis originates from therapeutic trials in GERD patients. In these studies, lower abdominal symptoms, suggestive of IBS, significantly improved after medical or surgical anti-reflux treatment. In one study, up to 24% of patients with GERD reported a significant or complete improvement of their bowel symptoms following acid suppressive therapy, mainly proton pump inhibitors (25). In another study, 30% of GERD patients who underwent laparoscopic fundoplication were found to have IBS using Rome II criteria and, of those, 81% reported significant improvement of their IBS symptoms postoperatively (39).

Kountouras et al. (40) demonstrated that 41% of patients with GERD and IBS reported complete resolution of their IBS symptoms after receiving esomeprazole 20 mg daily for 3 months. However, the results of this study should be interpreted cautiously because of lack of a placebo arm.

The underlying pathophysiologic mechanism that explains how Gastroesophageal reflux can cause IBS-like symptoms has yet to be elucidated. It is likely that the recently growing interest in the full spectrum of GERD symptoms, which included atypical and extra-esophageal manifestations as well as sleep abnormalities, has led to the recognition that lower abdominal complaints may also be encountered in patients with GERD.

GERD AND DYSPESIA

In the development study for the ReQuest questionnaire, which was designed to measure treatment response over a broad range of GERD symptoms, acid complaints were the most common ($\geq 82\%$ of participants). However, groups of symptoms that are unlikely to be related to acid reflux, such as upper abdominal complaints (dyspepsia-like symptoms), lower abdominal complaints, and nausea, were also highly prevalent ($\approx 75\%$, 48% - 75% , and 38% - 50% , respectively). PPI therapy was found to alleviate all of these symptoms to varying degrees (18). The mechanisms by which potent antisecretory agents affect what appear to be non-acid-mediated symptoms are not well-understood.

The published literature contains very few clinical trials that evaluate the efficacy of PPIs for relieving associated dyspeptic symptoms in GERD patients. The majority of these studies were specifically conducted in patients with nonerosive reflux disease (20, 41). Belching was very responsive to antireflux treatment, but some would consider this symptom to be typically GERD-related. Epigastric pain appeared to be the most responsive to PPI therapy, followed by early satiety, bloating, nausea and vomiting the least responsive (20, 41). In a post hoc analysis investigating the weekly response of GERD-associated dyspeptic symptoms (for a total of 4 weeks) after treatment with a PPI, the authors found that the most pronounced response was for belching, which improved significantly throughout the 4 weeks of the study except for week 2. The response was not as strong for early satiety and bloating (significant only at week 3 and/or 4). Unfortunately, the GERD-related dyspeptic symptoms were not the primary or secondary end points of the original studies, limiting the clinical value of this post hoc analysis. By using the ReQuest questionnaire, the response to pantoprazole 20 or 40 mg/day of dyspepsia-like as well as other symptom clusters in patients with EE was lower than for acid complaints. In a study of patients with EE and nonerosive GERD, symptom response to PPI treatment was most pronounced for heartburn in both groups. The proportion of patients reporting epigastric pain, belching, and bloating also decreased from 63%-82% at baseline to 25%-52% after 4 weeks of treatment. Except for nausea, for

which complete resolution was nearly equal between patient groups (21%-29% reported nausea at 4 weeks), more patients with EE reported complete resolution of dyspeptic symptoms than did patients with NERD, suggesting that associated dyspeptic symptoms are more responsive to PPI therapy in patients with EE as compared with those with nonerosive GERD (42). The results of this study are highly intriguing because they suggest that GERD-related dyspeptic symptoms demonstrate a similar response pattern to PPI treatment as typical GERD symptoms in patients with EE and those with nonerosive GERD.

Dyspeptic-associated GERD symptoms have shown improvement on PPI therapy on the basis of scores obtained from validated instruments. In the 2004 study with the ReQuest, symptom resolution was reported in 74% of the subjects experiencing acid complaints, 61% with dyspepsia, 58% with lower abdominal complaints, 81% with nausea, and 50% reporting sleep complaints after 28 days of PPI therapy (18). When the PAGI-SYM was used in a study of 810 GERD subjects, all subscale scores improved after 8 weeks of PPI treatment (43). In a 2005 study where the GSAS was used before and after 4 weeks of rabeprazole, scores improved for daytime and nighttime heartburn, regurgitation, belching, early satiety, and global evaluation compared with placebo but did not change for symptoms of nausea and vomiting (20).

Several studies provided clues about patterns of resolution of GERD-associated dyspeptic symptoms after PPI treatment. In a case series of 10 patients with GERD and intractable nausea, Brzana and Koch (44) found that most patients had normal physiological parameters of gastric function (e.g., gastric emptying, electrogastrograph measures), and most experienced some relief of nausea after treatment with a PPI. Farup et al. (45) found that of 24 patients with dyspepsia treated with 4 weeks of omeprazole 10-20 mg/day, those who responded had a greater number of Gastroesophageal reflux episodes during 24-hour esophageal pH monitoring as compared with nonresponders.

The mechanism by which PPIs improve dyspepsia-like symptoms in GERD patients remain to be elucidated. Some evidence from small clinical trials indicates that PPIs might have therapeutic effects on the esophagus that are beyond increasing intraluminal pH. In patients with GERD, acid perfusion test lag time to symptom perception significantly increased, and intensity as well as acid perfusion sensitivity scores significantly decreased after 1 month of PPI therapy (mean reduction, 35%; $P = .016$), suggesting that PPIs can reduce esophageal chemosensitivity to acid (46). On the other hand, PPIs appear to have little effect on esophageal motility. Combined pH-manometry and fiberoptic bilirubin testing in 18 patients with EE treated with pantoprazole 40 mg/day for 28 days revealed no differences as compared with baseline in esophageal amplitude and duration of contractions. The results of this study were further supported by a separate study in 23 patients with EE treated for 3-6 months with lansoprazole 30 mg/day (47).

PPIs appear to affect gastric physiology, although not in a way that would explain their efficacy in improving GERD-associated dyspeptic symptoms. Ranitidine, famotidine, and omeprazole have all been shown to retard gastric emptying, postprandial antral contractility, and antroduodenal motility in healthy volunteers as compared with placebo (48). In addition, omeprazole given twice daily for 2 weeks to 40 healthy male subjects was found to increase by 9%-11% the percentage of gastric retention 1-2 hours after a meal (49). The most plausible explanation for these findings is that acid suppression results in an increase in gastrin level, which delays gastric emptying. It is also possible that decreased acid secretion reduces activation of digestive enzymes like pepsin or the amount of fluid in the stomach, resulting in increased viscosity (48). Increased antral contractility with acid suppression might be due to decreased acid in the duodenum. The clinical ramifications of these studies have not been fully assessed.

Delayed gastric emptying with PPIs seems to run counter to data showing efficacy in treating gastric-related dyspeptic symptoms like bloating and early satiety. Studies with PPIs other than omeprazole, however, have not produced similar results. By using (^{13}C) Spirulina platensis breath testing, Jones et al. (50) demonstrated that 1 week of rabeprazole 20 mg/day did not delay gastric emptying of solids as compared with placebo. There was also no difference between rabeprazole and placebo in gastric accommodation and hypersensitivity by using water-load testing. In separate study of 13 healthy subjects, the authors found no statistically significant differences in gastric volume or emptying during rabeprazole versus placebo treatment by using single photon emission computer tomography. However, in this study, rabeprazole significantly reduced postprandial fullness 30 minutes after a meal ($P = .01$) (51). In another study, 1 week of lansoprazole 30 mg/day as compared with placebo did not affect gastric emptying in 6 healthy volunteers (52). These studies, however, lacked an active PPI control, thus making conclusions regarding potential differential effect of PPIs on gastric emptying very difficult.

Other potential mechanisms that might explain PPI efficacy in treating GERD-related dyspeptic symptoms include less acidic refluxate because of PPI treatment and decreased esophageal sensitivity to acid. The efficacy of PPIs in reducing early satiety is likely due to their antisecretory effect. Furthermore, reduced acid secretion leads to a decrease in duodenal acid exposure. The latter might affect response and perception of gastric accommodation. PPIs might also improve early satiety and belching by reducing fundic distention.

In summary, therapeutic trials demonstrate a hierarchical response of various dyspeptic symptoms to PPI treatment. Belching demonstrated the highest response to PPI treatment. Dyspeptic symptoms such as epigastric pain, early satiety, and bloating are more responsive to PPI treatment as compared with nausea and vomiting. PPIs have little to no effect on esophageal motility or

lower esophageal sphincter function, have either a negative or no effect on gastric emptying, and have no effect on gastric accommodation. However, these agents do decrease esophageal acid sensitivity, effect gastric volume, and decrease gastric and sensitivity as well as duodenal acid sensitivity.

REFERENCES

1. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR, 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug;97(8):1910-5.
2. Talley NJ, Boyce P, Jones M. Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population. *Gut*. 1998 May;42(5):690-5.
3. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1770-98.
4. Mitchell CM, Drossman DA. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 1987 May;92(5 Pt 1):1282-4.
5. Fullard M, Kang JY, Neild P, Poullis A, Maxwell JD. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 1;24(1):33-45.
6. Cheung TK, Lam KF, Hu WH, Lam CL, Wong WM, Hui WM, Lai KC, Lam SK, et al. Positive association between gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 1;25(9):1099-104.
7. Hu WH, Wong WM, Lam CL, Lam KF, Hui WM, Lai KC, Xia HX, Lam SK, et al. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Dec;16(12):2081-8.
8. Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2003 Nov;98(11):2454-9.
9. Zimmerman J, Hershcovici T. Bowel symptoms in nonerosive gastroesophageal reflux disease: nature, prevalence, and relation to acid reflux. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Mar;42(3):261-5.
10. Agreus L, Svardsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Oct;96(10):2905-14.
11. Locke GR, 3rd, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ, 3rd, Talley NJ. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil*. 2005 Feb;17(1):29-34.
12. Pimentel M, Rossi F, Chow EJ, Ofman J, Fullerton S, Hassard P, Lin HC. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Mar;34(3):221-4.
13. Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;19 Suppl 3:S33-43.
14. Hungin AP, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jun 1;21(11):1365-75.
15. Zimmerman J. Extraintestinal symptoms in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases: nature, severity, and relationship to gastrointestinal symptoms. *Dig*

Dis Sci. 2003 Apr;48(4):743-9.

16. Locke GR, 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997 May;112(5):1448-56.
17. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 43.
18. Bardhan KD, Stanghellini V, Armstrong D, Berghofer P, Gatz G, Monnikes H. Evaluation of GERD symptoms during therapy. Part I. Development of the new GERD questionnaire ReQuest. *Digestion*. 2004;69(4):229-37.
19. Damiano A, Handley K, Adler E, Siddique R, Bhattacharya A. Measuring symptom distress and health-related quality of life in clinical trials of gastroesophageal reflux disease treatment: further validation of the Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Assessment Scale (GSAS). *Dig Dis Sci*. 2002 Jul;47(7):1530-7.
20. Kahrilas PJ, Miner P, Johanson J, Mao L, Jokubaitis L, Sloan S. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2005 Nov;50(11):2009-18.
21. Kennedy TM, Jones RH, Hungin AP, O'Flanagan H, Kelly P. Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux, and bronchial hyper-responsiveness in the general population. *Gut*. 1998 Dec;43(6):770-4.
22. De Vries DR, Van Herwaarden MA, Baron A, Smout AJ, Samsom M. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Aug;42(8):951-6.
23. Zimmerman J. Irritable bowel, smoking and oesophageal acid exposure: an insight into the nature of symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Dec;20(11-12):1297-303.
24. Fass R SV, Monnikes H. Baseline analysis of symptom spectrum in GERD clinical trial patients: result from ReQuest database. *Gastroenterology*. 2006;130(Suppl 2):A629.
25. Guillemot F, Ducrotte P, Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 Mar;29(3):243-6.
26. Nastaskin I, Mehdikhani E, Conklin J, Park S, Pimentel M. Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2006 Dec;51(12):2113-20.
27. Smart HL, Nicholson DA, Atkinson M. Gastro-oesophageal reflux in the irritable bowel syndrome. *Gut*. 1986 Oct;27(10):1127-31.
28. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut*. 1986 Jan;27(1):37-40.
29. Lembo A, Zaman M, Jones M, Talley NJ. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jun 1;25(11):1343-50.
30. Dickman R, Feroze H, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: a common overlap syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006 Aug;8(4):261-5.
31. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ*. 1992 Jan 11;304(6819):87-90.
32. Costantini M, Sturniolo GC, Zaninotto G, D'Inca R, Polo R, Naccarato R, Ancona E. Altered esophageal pain threshold in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993 Feb;38(2):206-12.

33. Rubenstein JH, Nojkov B, Korsnes S, Adlis SA, Shaw MJ, Weinman B, Inadomi JM, Saad R, et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 1;26(3):443-52.
34. Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci.* 1995 Aug;40(8):1607-13.
35. Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Apr;6(4):393-400.
36. Fass R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs.* 2007;67(11):1521-30.
37. Jung HK, Halder S, McNally M, Locke GR, 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 1;26(3):453-61.
38. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, Weinman B, Chey WD. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Mar 15;27(6):473-82.
39. Raftopoulos Y, Papasavas P, Landreneau R, Hayetian F, Santucci T, Gagne D, Caushaj P, Keenan R. Clinical outcome of laparoscopic antireflux surgery for patients with irritable bowel syndrome. *Surg Endosc.* 2004 Apr;18(4):655-9.
40. Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Boura P, Venizelos J, Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology.* 2002 Jan-Feb;49(43):193-7.
41. Miner P, Jr., Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jun;97(6):1332-9.
42. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, Haug K, de Groot G, 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 Feb;10(2):119-24.
43. Revicki DA, Rentz AM, Tack J, Stanghellini V, Talley NJ, Kahrilas P, De La Loge C, Trudeau E, et al. Responsiveness and interpretation of a symptom severity index specific to upper gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Sep;2(9):769-77.
44. Brzana RJ, Koch KL. Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea. *Ann Intern Med.* 1997 May 1;126(9):704-7.
45. Farup C, Kleinman L, Sloan S, Ganoczy D, Chee E, Lee C, Revicki D. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med.* 2001 Jan 8;161(1):45-52.
46. Fass R, Naliboff B, Higa L, Johnson C, Kodner A, Munakata J, Ngo J, Mayer EA. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology.* 1998 Dec;115(6):1363-73.
47. Xu JY, Xie XP, Song GQ, Hou XH. Healing of severe reflux esophagitis with PPI does not improve esophageal dysmotility. *Dis Esophagus.* 2007;20(4):346-52.
48. Parkman HP, Urbain JL, Knight LC, Brown KL, Trate DM, Miller MA, Maurer AH, Fisher RS. Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility. *Gut.* 1998 Feb;42(2):243-50.
49. Tougas G, Earnest DL, Chen Y, Vanderkoy C, Rojavin M. Omeprazole delays gastric emptying in healthy volunteers: an effect prevented by tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jul 1;22(1):59-65.
50. Jones MP, Shah D, Ebert CC. Effects of rabeprazole sodium on gastric emptying, electrogastrography, and fullness. *Dig Dis Sci.* 2003 Jan;48(1):69-73.
51. Grudell AB, Camilleri M, Burton DD, Stephens DA. Effect of a proton pump inhibitor on postprandial gastric volume, emptying and symptoms in healthy human subjects: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Oct 1;24(7):1037-43.
52. Vidon N, Dutreuil C, Scoule JC, Delchier JC. Does lansoprazole influence postprandial digestive function? *Aliment Pharmacol Ther.* 1993 Dec;7(6):629-34.



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 mayo de 2014 en Litográfica Ingramex,
S.A. de C.V. Centeno 169-1 Col. Granjas Esmeralda C.P. 09810 México D.F.