

X GASTROTRILOGÍA

**“Nuevos horizontes en
trastornos funcionales
gastrointestinales”**

Dra. Mercedes Amieva Balmori

Dr. Enrique Coss Adame

Dr. Aurelio López Colombo

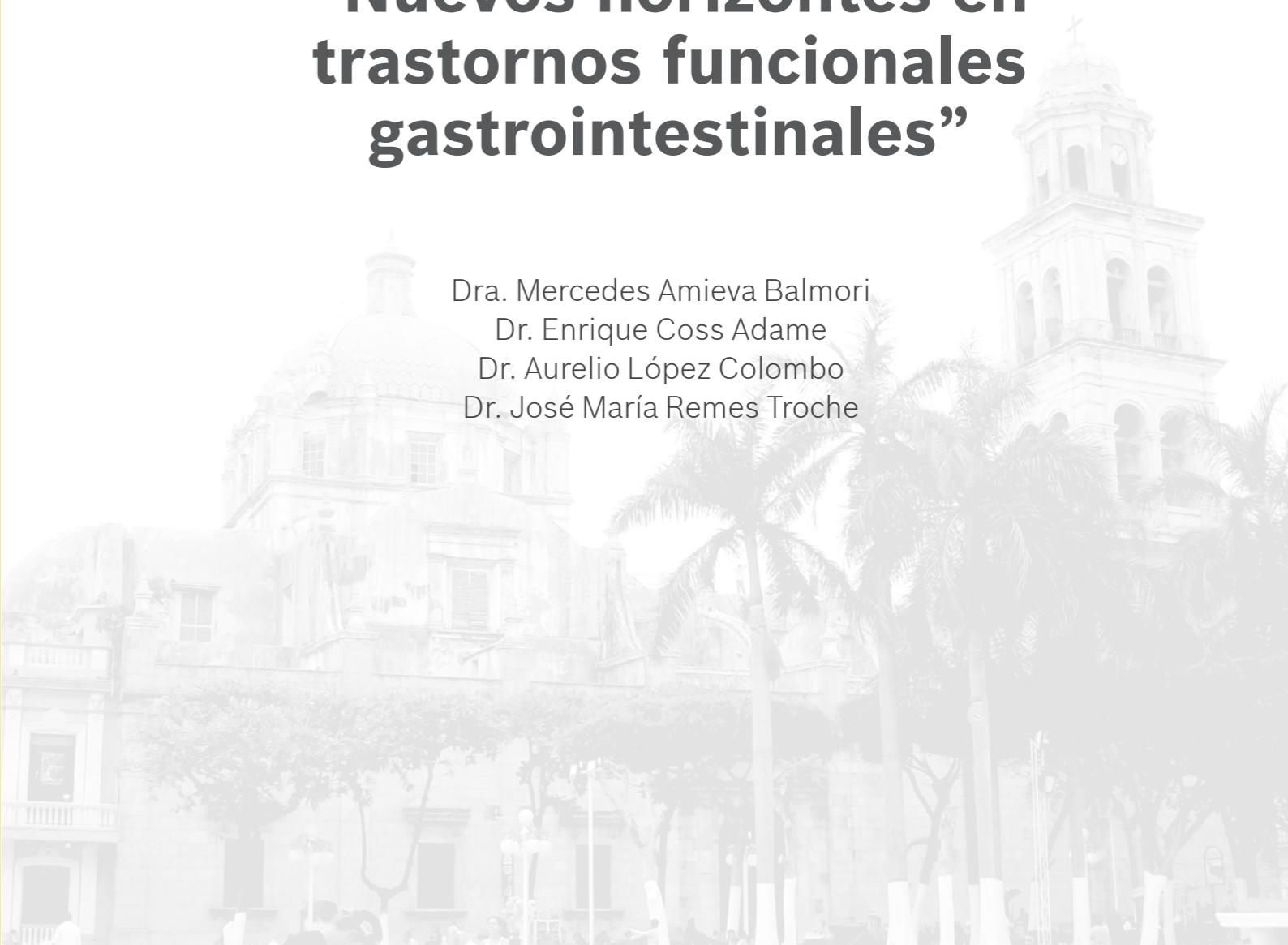
Dr. José María Remes Troche



X GASTROTRILOGÍA

**“Nuevos horizontes en
trastornos funcionales
gastrointestinales”**

Dra. Mercedes Amieva Balmori
Dr. Enrique Coss Adame
Dr. Aurelio López Colombo
Dr. José María Remes Troche



CONACYT
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2016/17732

Dra. Mercedes Amieva Balmori
Dr. Enrique Coss Adame
Dr. Aurelio López Colombo
Dr. José María Remes Troche

X Gastrotrilogía: Nuevos horizontes en trastornos funcionales gastrointestinales
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, Ciudad de México. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,
Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.
Impreso en México. El tiro consta de 1000 ejemplares.

1a. edición
© 2017, Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN: 978-607-437-393-6

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C. (AMG),
por: AM EDITORES, S.A. DE C.V. a través de su sello CLAVE EDITORIAL.



DIRECCIÓN DEL PROYECTO

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

PRODUCCIÓN

Laura Mijares Castellá

ARTE

Ana Lydia Arcelus Cano, Paulina Cordero Mote
y Carolina Alessia Villalobos Pagani

CORRECCIÓN DE ESTILO

Adriana Guerrero Tinoco

PREPRESA

José Luis de la Rosa Meléndez

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

ame@ameditores.com

www.ameditores.com

X GASTROTRILOGÍA

“Nuevos horizontes en trastornos funcionales gastrointestinales”

Dra. Mercedes Amieva Balmori

Dr. Enrique Coss Adame

Dr. Aurelio López Colombo

Dr. José María Remes Troche

PRÓLOGO

Los trastornos funcionales gastrointestinales, además de ser padecimientos muy frecuentes, han mostrado claramente que deterioran la calidad de vida de quienes los padecen, y su atención significa un gasto importante para las instituciones de salud y para los individuos, tanto por los costos directos, consecuencia de la atención médica, realización de estudios diagnósticos y uso de fármacos, como por los costos indirectos relacionados con el ausentismo laboral.

Por fortuna, cada vez hay más información científica que ha permitido entender mejor este grupo de trastornos. También se han identificado nuevos blancos terapéuticos y han aparecido nuevos fármacos para tratarlos, por lo que recientemente se han publicado la nueva clasificación y criterios de Roma IV de los trastornos funcionales gastrointestinales, ahora también denominados trastornos de la interacción cerebro intestino.

Este volumen de la Gastrotrilogía 2017 tiene como objetivo divulgar la nueva información y convertirse en una herramienta que le permita, tanto al médico especialista como al médico de primer contacto, ofrecer una atención de calidad, basada en la nueva evidencia científica.

Los autores, directores del curso y la mesa directiva de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, deseamos que este trabajo les sea de mucha utilidad.

Dr. Aurelio López Colombo
Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

DIRECTORES DE CURSO

Dra. Mercedes Amieva Balmori

Profesora adjunta del Instituto de Investigaciones
Universidad Veracruzana
Laboratorio de Fisiología y Motilidad Digestiva
Profesora adscrita al IMSS H.G.R.O.
Córdoba, Veracruz, México

Dr. Enrique Coss Adame

Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Aurelio López Colombo

Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho
Instituto Mexicano del Seguro Social
Puebla, Puebla, México

Dr. José María Remes Troche

Jefe del Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz, México

Dr. Enrique Coss Adame

Departamento de Gastroenterología
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Ángel Ricardo Flores Rendón

Departamento de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado y Municipios de Baja California (ISSSTECAI), Hospital Mexicali
Mexicali, Baja California, México

Dr. Octavio Gómez Escudero

Clínica de Gastroenterología
Endoscopía Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Hospital Ángeles
Puebla, Puebla, México

Dra. Marina A. González Martínez

Laboratorio de Motilidad
Departamento de Endoscopía
Hospital de Especialidades del CMN, Siglo XXI, IMSS
Ciudad de México, México

Dr. Gildardo Alfonso Hernández Hernández

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz, México

Dra. María Fernanda Huerta de la Torre

Departamento de Gastroenterología
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dra. María Eugenia Icaza Chávez

Gastronterología, endoscopía y motilidad gastrointestinal
Práctica Privada en el Hospital Star Médica de Mérida
Profesor titular del curso de Gastroenterología
Universidad Anáhuac Mayab
Mérida, Yucatán, México

Dr. Aurelio López Colombo

Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho
Instituto Mexicano del Seguro Social
Puebla, Puebla, México

Dr. Miguel Morales Arámbula

Hospital Country 2000
Guadalajara, Jalisco, México

Dr. José María Remes Troche

Jefe del Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz, México

Dr. Max Julio Schmulson Wasserman, MD, RFF

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)
Unidad de Investigación en Medicina Experimental
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Hospital General de México
Ciudad de México, México

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

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

Dra. Irina Melínee Tapia Gámez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Genaro Vázquez Elizondo

Escuela Nacional de Medicina
Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey
Monterrey, Nuevo León, México

Dra. Alicia Sofía Villar Chávez

Hospital Ángeles Acoxpa
Posgrado de Motilidad Gastrointestinal
Ciudad de México, México

Dra. Mónica R. Zavala Solares

Unidad de Motilidad Gastrointestinal
Servicio de Gastroenterología
Hospital General de México
Ciudad de México, México

LISTA DE AUTORES

Dr. David Aguirre Villarreal

Departamento de Medicina Interna
Escuela de Medicina Ignacio Santos
Sistema TecSalud
Monterrey, Nuevo León, México

Dra. Mercedes Amieva Balmori

Profesora adjunta adscrita al IMSS H.G.R.O.
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Córdoba, Veracruz, México

Dr. Francisco Javier Bosques Padilla

Departamento de Medicina Interna
Escuela de Medicina Ignacio Santos
Sistema TecSalud
Servicio de Gastroenterología, Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

Dra. Natalia Cañez Morales

Unidad Regional de Gastroenterología y Endoscopía Avanzada
Gastro Medical
Mexicali, Baja California, México

Dr. Ramón Carmona Sánchez

Práctica privada
San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Dr. Luis Charúa Guindic

Coordinador de Coloproctología
Hospital Ángeles de las Lomas
Huixquilucan, Estado de México, México

Dr. Orestes de Jesús Cobos Quevedo

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz, México

CONFERENCIAS

Dr. David Aguirre Villarreal

Departamento de Medicina Interna
Escuela de Medicina Ignacio Santos
Sistema TecSalud
Monterrey, Nuevo León, México

Dr. Mercedes Amieva Balmori

Profesora adjunta del Instituto de Investigaciones
Universidad Veracruzana
Laboratorio de Fisiología y Motilidad Digestiva
Profesora adscrita al IMSS H.G.R.O.
Córdoba, Veracruz, México

Dr. Enrique Coss Adame

Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Aurelio López Colombo

Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho
Instituto Mexicano del Seguro Social
Puebla, Puebla, México

Dr. José María Remes Troche

Jefe del Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz, México

Dr. Gildardo Alfonso Hernández Hernández

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz, México

Dr. María Fernanda Huerta de la Torre

Departamento de Gastroenterología
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. María Eugenia Icaza Chávez

Gastronterología, endoscopía y motilidad gastrointestinal
Práctica Privada en el Hospital Star Médica de Mérida
Profesor titular del curso de Gastroenterología
Universidad Anáhuac Mayab
Mérida, Yucatán, México

Dr. Aurelio López Colombo

Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho
Instituto Mexicano del Seguro Social
Puebla, Puebla, México

ÍNDICE DE CONTENIDO

- 11** Pirosis funcional: ¿cómo se diagnostica y se trata?
Dr. Genaro Vázquez Elizondo
- 19** Dolor torácico de origen esofágico (DTE)
Dra. Irina Melinée Tapia Gámez y Dr. Enrique Coss Adame
- 29** Disfagia funcional: ¿qué debo hacer para diagnosticarla?
Dra. Marina A. González Martínez
- 33** Clasificación de trastornos motores del esófago Chicago 3.0
Dr. Genaro Vázquez Elizondo
- 47** Acalasia: desde la fisiopatología hasta el tratamiento
Dr. Miguel Morales Arámbula
- 51** Cómo evaluar al paciente con disfagia orofaríngea
Dra. Mónica R. Zavala Solares
- 57** Dispepsia funcional: ¿duele o no se mueve?
Dr. Ángel Ricardo Flores Rendón y Dra. Natalia Cañez Morales
- 63** El *Helicobacter pylori* y su papel en la dispepsia: ¿es funcional?
Dr. David Aguirre Villarreal y Dr. Francisco Javier Bosques Padilla
- 73** Vómito cíclico en adultos: ¿realmente existe?
Dr. Octavio Gómez Escudero
- 81** Gastroparesia: abordaje y tratamiento
Dr. Ramón Carmona Sánchez
- 91** Superposición de síntomas gastrointestinales “Síndrome de superposición”
Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta
- 97** Sensibilidad al Gluten No Celiaca: relevancia del problema
Dr. Orestes de Jesús Cobos Quevedo, Dr. Gildardo Alfonso Hernández Hernández y Dr. José María Remes Troche
- 107** Estreñimiento crónico funcional y síndrome de intestino irritable con estreñimiento: una revisión del espectro
Dra. María Fernanda Huerta de la Torre y Dr. Enrique Coss Adame
- 117** Microbiota intestinal: ¿qué es y cuál es su papel en la salud?
Dra. María Eugenia Icaza Chávez
- 125** La microbiota en las enfermedades intestinales
Dra. Mercedes Amieva Balmori
- 131** ¿Cómo se puede manipular la microbiota intestinal?
Dr. Max Julio Schmulson Wasserman, MD, RFF
- 141** Síndrome de Intestino Irritable: de la fisiopatología al tratamiento
Dr. José María Remes Troche
- 153** Distensión abdominal, ¿cómo se evalúa al paciente?
Dr. Aurelio López Colombo
- 157** Perfil Clínico Multidimensional (PCMD) para el abordaje de Trastornos de la Interacción Intestino-Cerebro: SII
Dr. Max Julio Schmulson Wasserman, MD, RFF
- 163** Problemas quirúrgicos de la dinámica del piso pélvico
Dr. Luis Charúa Guindic
- 179** Disinergia defecatoria e incontinencia fecal: algoritmos diagnósticos
Dra. Mercedes Amieva Balmori y Dr. José María Remes Troche
- 195** Biorretroalimentación anorrectal para el tratamiento de defecación disinérgica e incontinencia fecal
Dr. Enrique Coss Adame y Dra. Alicia Sofía Villar Chávez

Pirosis funcional: ¿cómo se diagnostica y se trata?

Dr. Genaro Vázquez Elizondo

Escuela Nacional de Medicina
Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey
Monterrey, Nuevo León, México

INTRODUCCIÓN

La pirosis, definida como “una sensación de quemazón o ardor retroesternal”, constituye uno de los síntomas más frecuentes en diferentes poblaciones en todo el mundo, reportándose prevalencias tan altas como 60% (1-3). Este síntoma ha sido convencionalmente empleado como un hallazgo específico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, por lo que en una proporción sustancial de pacientes, permite su tratamiento inicial sin necesidad de estudios invasivos (4).

No obstante, hasta 40% de los pacientes que son manejados de manera estándar (inhibidores de bomba de protones) muestran persistencia de los síntomas (5, 6) y de estos pacientes, una gran proporción tiene una endoscopía normal, así como exposición ácida esofágica y correlación sintomática negativa en estudios de pHmetría con y sin impedancia (7-10). Es en este grupo de enfermos en quienes no se han encontrado alteraciones fisiológicas o estructurales que expliquen la pirosis, es en quienes se ha catalogado con el término de “pirosis funcional”, entendiendo que representa un grupo diferente de enfermos en quienes existe evidencia objetiva de que el reflujo gastroesofágico condiciona los síntomas (11-14).

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con los criterios de Roma IV, la pirosis funcional se define como “ardor, malestar o dolor retroesternal que es refractario a manejo óptimo antisecretor en ausencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteraciones histopatológicas mucosas, trastornos motores o alteraciones estructurales” (13). Es importante señalar que esta definición representa la evolución y refinamiento de los criterios diagnósticos; inicialmente en los criterios de Roma II se incluía al esófago hipersensible, en el cual existía una relación temporal entre los eventos sintomáticos y los episodios de reflujo. No obstante,

esta condición fue reclasificada como una entidad que forma parte del espectro de la enfermedad por reflujo no erosiva en los criterios de Roma III (12), ya que se demostró que tiene una presentación clínica, alteraciones, impacto en calidad de vida y respuesta a tratamiento supresor similar que los pacientes con reflujo (15). Sin embargo, en el contexto de Roma IV se considera que, si bien es una entidad separada de la pirosis funcional, el esófago hipersensible es también un trastorno funcional esofágico. La tabla 1 muestra los criterios establecidos por el consenso de Roma IV.

La evidencia epidemiológica con respecto de esta condición es escasa y resulta difícil de interpretar debido a las múltiples definiciones que se han empleado en los últimos 15 años y a que tanto el tratamiento antisecretor y las pruebas de pHmetría tienen una habilidad limitada para diagnosticar (o descartar) reflujo gastroesofágico (13). Por otra parte, se ha reportado que hasta 70 a 90% de los pacientes con pirosis que son sometidos a estudio endoscópico tienen un examen normal, lo que sugiere una prevalencia considerable (16-18). Así, se ha estimado que la pirosis funcional puede encontrarse en 50% de los pacientes no respondedores a inhibidores de bomba de protones y en 25% de los respondedores (9, 13, 19, 20). No obstante, la evidencia de estudios en los cuales se han empleado ambas pruebas (endoscopía con biopsias y pHmetría con impedancia) ha mostrado que la prevalencia de pirosis funcional es de alrededor de 20% (21, 22).

EVALUACIÓN CLÍNICA

La pirosis funcional es un trastorno incluido dentro de los trastornos funcionales gastrointestinales y, por tanto, es una condición que representa escenarios clínicos desafiantes, ya que es una entidad comprendida en los trastornos funcionales, pero que comparte características clínicas con el reflu-

jo gastroesofágico no erosivo y la hipersensibilidad al reflujo (15). La presentación clínica implica la presencia de pirosis en ausencia de evidencia de reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica y un trastorno motor esofágico, pero con frecuencia, los pacientes se presentan a consulta en centros de tercer nivel (o con especialistas en el área) con historia de pirosis de larga evolución que han tenido una respuesta parcial (o nula) a diferentes esquemas y dosis de tratamiento antisecretor y que pueden tener o no estudios invasivos realizados durante su evolución (13, 15). En la figura 1 se muestra un algoritmo que resulta útil en la evaluación clínica de los diferentes escenarios, ya sea que un paciente no haya sido tratado (situación en ocasiones inusual), así como para realizar una evaluación estandarizada. Este algoritmo permite identificar a pacientes que son refractarios –o tienen respuesta parcial– a tratamiento antisecretor óptimo. Como se mencionó previamente, el diagnóstico de pirosis funcional requiere de una evaluación invasiva e implica una endoscopía normal. Una vez documentado este hallazgo, es indispensable el monitoreo ambulatorio de pH (con o sin impedancia), así como la manometría esofágica en algunos casos (13). En cuanto al monitoreo ambulatorio de pH, no existe evidencia para recomendar la técnica idónea, pero se ha demostrado que la pH-impedancia sin uso de medicamentos antiácidos, en pacientes sin reflujo demostrado, ofrece una mejor exactitud diagnóstica (9, 23, 24). La figura 2 muestra el algoritmo propuesto por el consenso de Roma IV para la evaluación de pacientes con una endoscopía normal (25).

TRATAMIENTO

La evidencia con respecto del tratamiento de la pirosis funcional es exigua y los ensayos aleatorizados son aún más escasos, por lo que en la práctica clínica el tratamiento continúa siendo empírico (11, 14, 15). La evidencia pierde aún mayor objetividad cuando la mayoría de los estudios –y médicos– emplean la definición operativa de “pirosis persistente tras uso de inhibidores de bomba de protones”, ya que los criterios de Roma han cambiado la definición de pirosis funcional (incluyéndola o excluyéndola del espectro del reflujo y el esófago hipersensible/hipersensibilidad al reflujo) y su empleo estricto en la práctica clínica es limitado (11, 15, 26). Con estas consideraciones, en las siguientes secciones se discutirán las diferentes alternativas para el tratamiento de la pirosis funcional.

Cambios en estilo de vida

A pesar de que esta condición no se asocia con una exposición ácida patológica, los cambios en el estilo de vida se han recomendado con base en experiencia y, al igual que en la enfermedad por reflujo, su empleo tiene el nivel más bajo de evidencia (14, 27). De hecho, estudios en pacientes que evaluaron el consumo crónico de capsaicina han mostrado mejoría en algunos trastornos funcionales (28, 29), por lo que la restricción estricta de la dieta carece de sustento. Más aún, las comorbilidades psiquiátricas y el estrés son muy frecuentes en este padecimiento (11), por lo que identificar y tratar la comorbilidad psiquiátrica concomitante podría ofrecer beneficio en estos pacientes (30-32).

Supresión ácida

A pesar de que la definición de pirosis funcional carece de una exposición ácida anormal, en la práctica médica la mayoría de los clínicos emplea la supresión ácida como tratamiento farmacológico de primera línea (14). A pesar de que el estudio ambulatorio de pH –definitorio en pirosis funcional – sugeriría que la respuesta a esta maniobra debería ser no exitosa, se han reportado respuestas de hasta 50% en algunas series (18, 19). Esto ha sido parcialmente explicado por la sensibilidad de la pHmetría con impedancia (33), así como a defectos en el registro de los datos durante el estudio y a la falta de estandarización del tiempo de exposición ácida en pacientes con pirosis funcional, ya que los valores actuales provienen de estudios para discriminar controles sanos de esofagitis erosiva (14). Por otra parte, los estudios en reflujo gastroesofágico han demostrado que, al menos para el alivio de la pirosis, los inhibidores de bomba de protones y los antagonistas de receptores H2 son eficaces en un esquema a demanda en pacientes sin esofagitis (34). Esta evidencia podría sugerir que la terapia antisecretora podría tener un impacto más allá de la supresión ácida, aunque esta evidencia aún debe ser explorada en este padecimiento.

Modulación de la percepción del dolor

Ya que se ha postulado que la pirosis funcional puede representar un trastorno de percepción del dolor, o bien, en la sensibilidad esofágica, se ha propuesto emplear tanto antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como tratamientos de segunda línea (11-15, 25). Aunque algunos compuestos han sido empleados con relativo éxito (35), gran parte de la evidencia para su uso proviene de la eficacia en trastornos similares, como el esófago hipersensible, entre otros (véase tabla 2)

(36-38). Más aún, una reciente revisión sistemática y un ensayo aleatorizado controlado con placebo no encontraron evidencia de que los neuromoduladores tuvieran un efecto más allá del placebo en pirosis funcional (39, 40).

Existen otros compuestos evaluados, entre los que se incluye a la melatonina. Esta hormona actúa en el tracto gastrointestinal inhibiendo a la serotonina por medio de unión a sus receptores y, por tanto, condicionando inhibición de la nocicepción (41). En un ensayo controlado con placebo que comparó su combinación con omeprazol vs. nortriptilina y omeprazol, se concluyó que el empleo de melatonina resultó en una disminución significativa de la pirosis (42). Por otra parte, el tegaserod, agonista parcial de receptores 5-HT4, mostró mejoría en síntomas inducidos química y mecánicamente en pacientes con pirosis funcional por criterios de Roma II (43).

CONCLUSIÓN

La pirosis funcional es un trastorno frecuente en la práctica clínica y constituye un escenario clínico complejo. El diagnóstico se basa en falta de respuesta clínica a los inhibidores de bomba de protones y ausencia de evidencia objetiva de reflujo gastroesofágico, trastornos inflamatorios y alteraciones estructurales esofágicas que expliquen los síntomas. En cuanto al tratamiento, a pesar de la escasa evidencia, la práctica convencional constituye el emplear tratamiento de supresión ácida como primera línea y la neuromodulación del dolor como segunda línea. Considerando lo discutido, esta entidad representa una de las áreas con mayor complejidad y de mayor desarrollo en los trastornos esofágicos a pesar de su aparente benignidad.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Roma IV para la pirosis funcional (13)

Temporalidad:

Síntomas en los últimos tres meses con síntomas que iniciaron al menos 6 meses antes del diagnóstico, con una frecuencia de aparición de al menos 2 veces por semana.

Incluir TODOS los siguientes:

- Ardor, dolor o malestar retroesternal
- Ausencia de alivio de síntomas a pesar de tratamiento antisecretor
- Ausencia de evidencia que muestre a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (exposición ácida anormal/asociación de síntomas de reflujo), así como que la esofagitis eosinofílica es la causa de los síntomas.
- Ausencia de un trastorno motor mayor (acalasia/obstrucción funcional de la UEG, espasmo esofágico distal, esófago hipercontráctil o peristalsis ausente)

UEG: Unión esofagogástrica

Tabla 2. Neuromoduladores estudiados en trastornos funcionales esofágicos (38)

Fármaco	Dosis	Trastorno funcional	Ensayo aleatorizado y controlado	Efectos adversos	Tasa de respuesta
Antidepresivos tricíclicos					
Imipramina	50 mg/día	DTNC	+	+/-	57%
Amitriptilina	10-20 mg/día	DTNC, globus	+	+/-	52%
Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina					
Sertralina	50-200 mg/día	DTNC	+	+	57%
Paroxetina	50-75 mg/día	DTNC	+	+/-	Modesta
Citalopram	20 mg/día	HE	+	+/-	Significativa
Paroxetina		DTNC	+	++	Ninguna
Trazodona					
Trazodona vs. clomipramina	50 mg/25 mg/día	DTNC	-	+	Modesta
Trazodona	100-150 mg/día	Dismotilidad	+	+/-	41-29%
Inhibidores de Recaptura de Serotoninina y Norepinefrina					
Venlafaxina	75 mg/día	DTNC	+	++	52%
Otros moduladores del dolor					
Teofilina	200 mg/2 x día	DTNC	+	+/-	58%
Gabapentina	300 mg/3 x día	Globus	+	+/-	66%

DTNC: Dolor torácico no cardiaco, HE: hipersensibilidad esofágica

Figura 1. Algoritmo de evaluación y manejo clínico en pacientes con pirosis

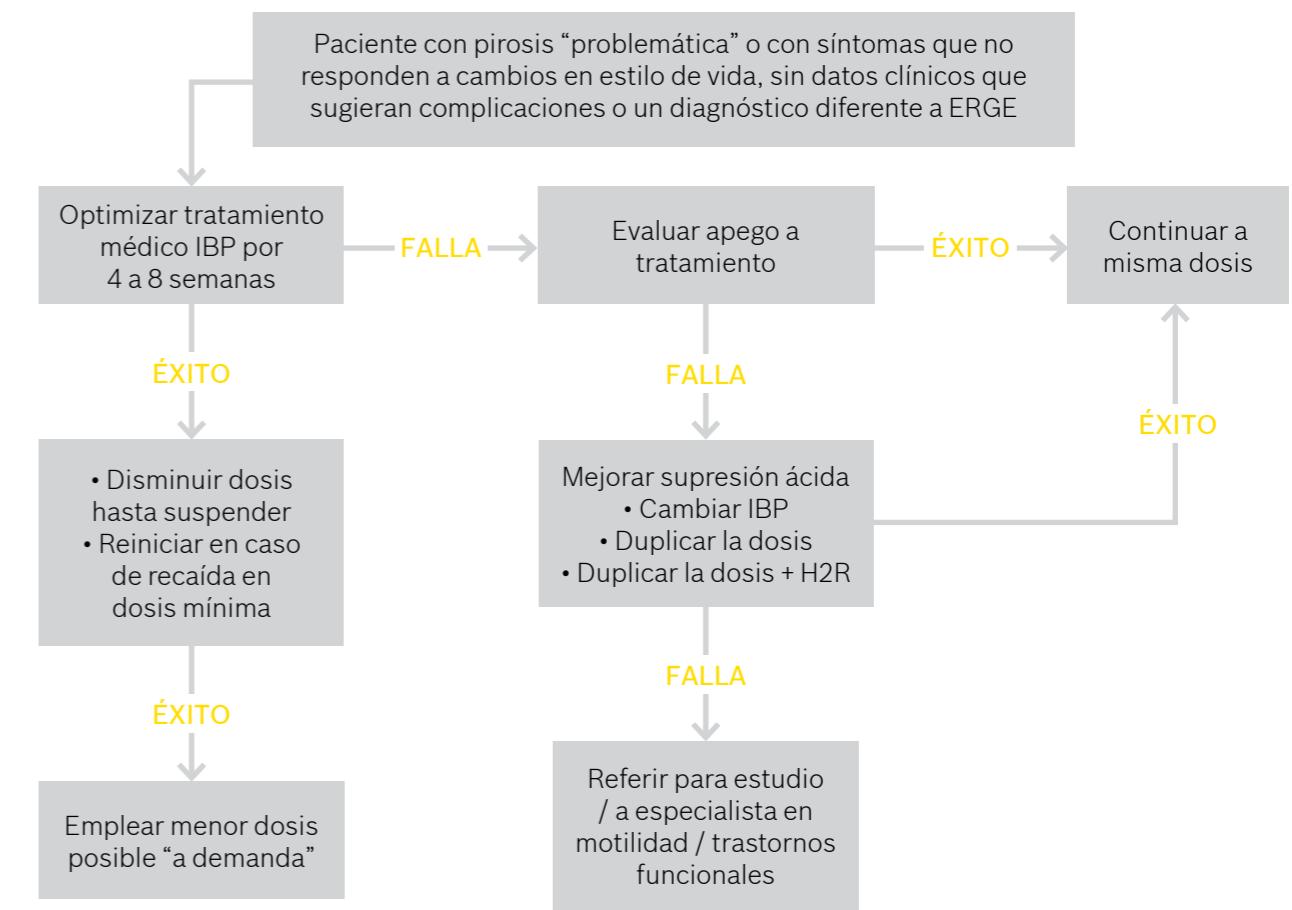
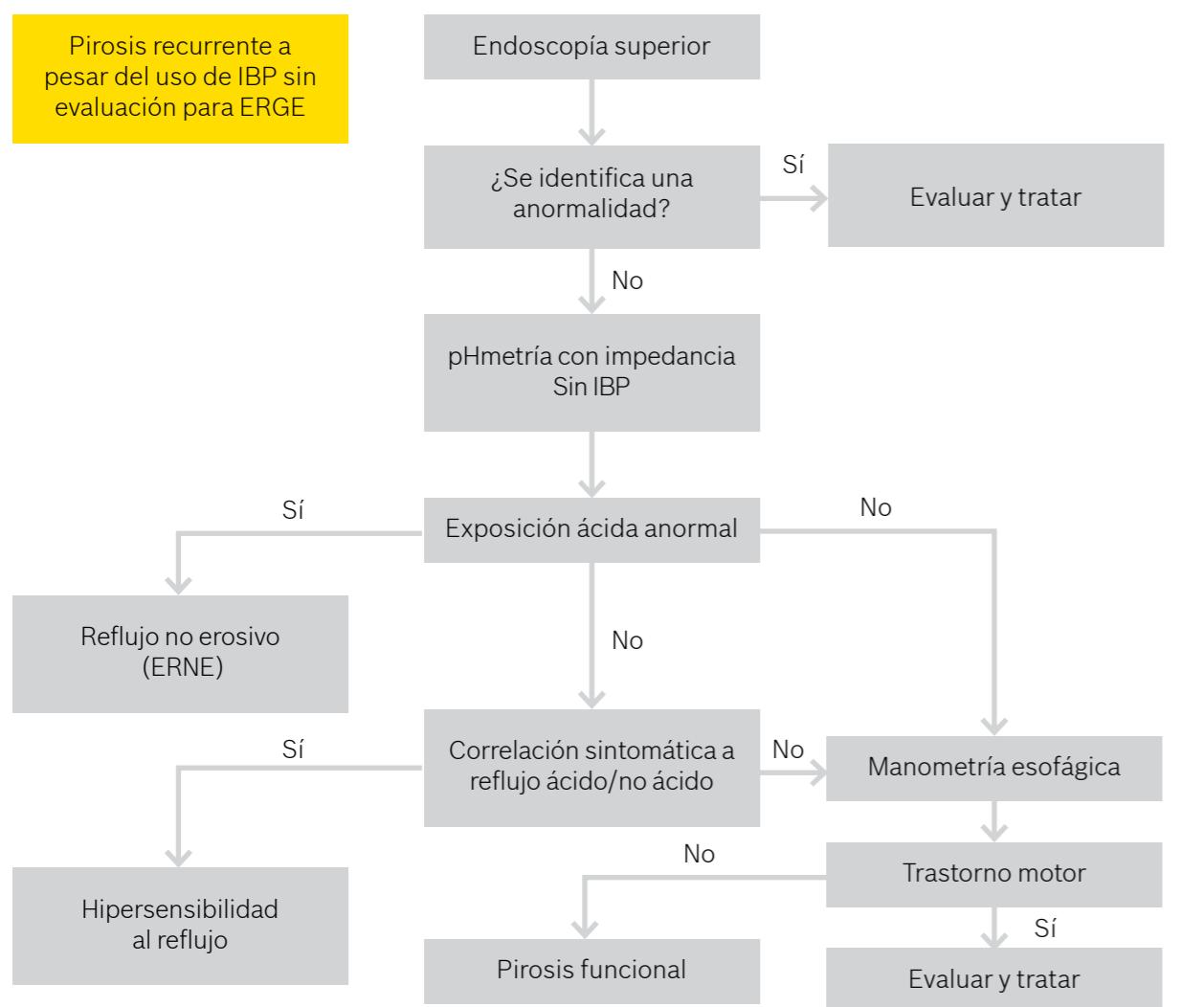


Figura 2. Algoritmo para la evaluación de pacientes con sospecha de pirosis funcional



Algoritmo para la evaluación de pacientes con pirosis y sospecha de pirosis funcional, hipersensibilidad al reflujo o enfermedad por reflujo no erosivo. Traducido de Fass, R. (25).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, et al. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22: 331-42.
- 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;112: 1448-56.
- Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 747-53.
- Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33: 1023-9.
- Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009;58: 295-309.
- Dean BB, Gano AD, Jr., Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2: 656-64.
- Bredenoord AJ, Weusten BL, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut* 2005;54: 1810-7.
- Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53: 1024-31.
- Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13: 884-91.
- Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1956-63.
- Kumar AR, Katz PO. Functional esophageal disorders: a review of diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7: 453-61.
- Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130: 1459-65.
- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016.
- Hachem C, Shaheen NJ. Diagnosis and Management of Functional Heartburn. *Am J Gastroenterol* 2016;111: 53-61; quiz 2.
- Zerbib F, Bruley des Varannes S, Simon M, Galmiche JP. Functional heartburn: definition and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14: 181-8.
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45: 172-80.
- Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)--acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17: 537-45.
- Park EY, Choi MG, Baeg M, et al. The value of early wireless esophageal pH monitoring in diagnosing functional heartburn in refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2013;58: 2933-9.
- De Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol Motil* 2014;26: 28-35.
- Penagini R, Sweis R, Mauro A, Domingues G, Vales A, Sifrim D. Inconsistency in the Diagnosis of Functional Heartburn: Usefulness of Prolonged Wireless pH Monitoring in Patients With Proton Pump Inhibitor Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21: 265-72.
- Zerbib F, Belhocine K, Simon M, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2012;61: 501-6.
- Patel A, Sayuk GS, Kushnir VM, Chan WW, Gyawali CP. GERD phenotypes from pH-impedance monitoring predict symptomatic outcomes on prospective evaluation. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28: 513-21.
- Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 2685-93.

24. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012;61: 1340-54.
25. Fass R, Pandolfino JE. Functional Heartburn. *DDW*. San Diego 2016.
26. Storr M. [Functional heartburn--update 2013]. *MMW Fortschr Med* 2013;155 Suppl 4: 100-3.
27. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 308-28; quiz 29.
28. Yi CH, Lei WY, Hung JS, Liu TT, Chen CL, Pace F. Influence of capsaicin infusion on secondary peristalsis in patients with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2016;22: 10045-52.
29. Gonlachanvit S. Are rice and spicy diet good for functional gastrointestinal disorders? *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16: 131-8.
30. Johnston BT, Lewis SA, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Acid perception in gastro-oesophageal reflux disease is dependent on psychosocial factors. *Scand J Gastroenterol* 1995;30: 1-5.
31. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 605-13.
32. Wright CE, Ebrecht M, Mitchell R, Anggiansah A, Weinman J. The effect of psychological stress on symptom severity and perception in patients with gastro-oesophageal reflux. *J Psychosom Res* 2005;59: 415-24.
33. Zhou LY, Wang Y, Lu JJ, et al. Accuracy of diagnosing gastroesophageal reflux disease by GerdQ, esophageal impedance monitoring and histology. *J Dig Dis* 2014;15: 230-8.
34. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H₂-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21: 1299-312.
35. Forcelini CM, Tomiozzo JC, Jr., Farre R, et al. Effect of nortriptyline on brain responses to painful esophageal acid infusion in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26: 187-95.
36. Viazis N, Karamanolis G, Vienna E, Karamanolis DG. Selective-serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4: 295-300.
37. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012;107: 1662-7.
38. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26: 603-10.
39. Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, Bredenoord AJ. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13: 251-9 e1.
40. Limsrivilai J, Charatcharoenwithaya P, Pausawasdi N, Leelakusolvong S. Imipramine for Treatment of Esophageal Hypersensitivity and Functional Heartburn: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2016;111: 217-24.
41. Ambriz-Tututi M, Rocha-Gonzalez HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci* 2009;84: 489-98.
42. Basu PP, Hempole H, Krishnaswamy N, Shah NJ, MM A. The effect of melatonin in functional heartburn: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Open Journal of Gastroenterology* 2014: 56-61.
43. Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Proskin HM, Kralstein JR, Shetzline MA, Miner PB, Jr. Effect of tegaserod on esophageal pain threshold, regurgitation, and symptom relief in patients with functional heartburn and mechanical sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 442-50.
44. Tytgat GN, McColl K, Tack J, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27: 249-56.

Dolor torácico de origen esofágico (DTE)

Dra. Irina Melínee Tapia Gámez y Dr. Enrique Coss Adame

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

El dolor torácico no cardiaco se define como episodios recurrentes de dolor torácico retroesternal que no se origina de una causa cardiaca, con una prevalencia reportada entre 19 y 33%. Es un problema clínico frecuente que involucra un gran número de causas, desde patología esofágica, trastornos inflamatorios o músculo-esqueléticos, enfermedades pulmonares, causas neurológicas, hasta finalmente trastornos psicológicos o psiquiátricos (1).

El dolor torácico de origen esofágico es un problema común, con una tasa aproximada de 30% dentro de todas las causas de dolor torácico no cardiaco, sin embargo, su diagnóstico y tratamiento siguen siendo desafiantes.

Como el dolor torácico no se puede distinguir de manera confiable entre las causas cardíacas y no cardíacas, involucra altos costos de atención de la salud, y por consiguiente, el tratamiento sigue siendo un desafío, debido en gran medida a sus diversas etiologías posibles (2).

En una serie de pacientes con DTE, 42% tenía enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), 37% hipersensibilidad esofágica, 14% correspondió a una causa inexplicable y 7% de los pacientes tenía trastorno de motilidad esofágica (3).

I. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia exacta del dolor torácico de origen esofágico es difícil de estimar porque su diagnóstico requiere el uso de múltiples pruebas, tanto de laboratorio como de gabinete para excluir otras condiciones. Sin embargo, varios estudios han informado su prevalencia basados en patrones de síntomas. En una encuesta de población del condado de Olmsted, Minnesota, se estimó que la prevalencia anual era de 23%, con una distribución por sexos igualitaria (3). Un cuestionario validado de dolor torácico utilizado en 1000 individuos seleccionados aleatoriamente en Australia informó que la preva-

lencia de DTE era de 33%, con una prevalencia casi igual en ambos性 (32% en hombres vs. 33% en mujeres). En comparación con las mujeres jóvenes (<25 años), las mujeres de mayor edad (45-55 años) reportaron DTE con menor frecuencia (4). En Argentina, una encuesta estimó la incidencia anual de DTE en 23.5%, y además, se observó una asociación importante con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) al menos una vez por semana (5). En China, la prevalencia anual de DTE fue de 19% (6). Reportes que utilizaron los criterios de Roma I para DTE documentaron una prevalencia de 13.6% entre los hogares de Estados Unidos (7), pero no se excluyeron otras causas de dolor torácico debido a limitaciones metodológicas del estudio.

Existen varios factores de riesgo asociados con DTE que influyen en la frecuencia con la que se informan los síntomas, el número de prescripciones que se escriben y los recursos de atención de salud que se utilizan. En un estudio llevado a cabo por los departamentos de Cardiología y Psiquiatría del Hospital de Manchester Royal Infirmary en Manchester, Inglaterra, se reportó que los pacientes con DTE eran más jóvenes, consumían más alcohol, fumaban con mayor frecuencia y reportaron más ansiedad en comparación con otras causas de dolor torácico (8). El DTE también representó aproximadamente 2% a 5% de todas las visitas a las salas de emergencias en Estados Unidos y más de 6 millones de pacientes fueron ingresados en un hospital para la evaluación de dolor torácico (9). La sobreposición con otros trastornos gastrointestinales funcionales es común en pacientes con DTE. Un estudio informó que 80% de los pacientes con DTE tenía una superposición con otro trastorno gastrointestinal funcional, como el síndrome del intestino irritable (27%) o distensión funcional (22%) (10).

Los pacientes perciben el DTE como una condición médica debilitante debido al dolor físico inv-

lucrado, que además les confiere un malestar psicológico asociado al estrés que les genera el dolor por se. En consecuencia, estos pacientes reportan una disminución de la calidad de vida. Los pacientes con DTE también buscan atención médica con un gran número de especialistas. En una encuesta realizada entre médicos de atención primaria, 79.5% de los pacientes con dolor torácico no cardiaco, incluidos aquellos con DTE, fueron tratados por el primer nivel de atención. Curiosamente, los médicos de primer contacto refirieron a estos pacientes con mayor frecuencia a un gastroenterólogo (75.6%), seguido por un cardiólogo (7.8%) o un neumólogo (1.6%). Casi la mitad de estos pacientes (45.6%) fueron tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) (11).

Los costos asociados con DTE no se han evaluado sistemáticamente. En Estados Unidos se ha estimado que el costo anual de admisión e investigación por dolor torácico agudo con coronarias normales es de 8 billones de dólares (12). A pesar de que no se incluyeron los costos indirectos asociados con las recetas y la pérdida de productividad relacionada con el trabajo, se han reportado índices de absentismo laboral de hasta 29% y las interrupciones en las actividades diarias alcanzan 63% (13). Un estudio irlandés reciente reportó que el costo por hospitalización en pacientes con dolor torácico inespecífico fue de 3729 euros, mientras que el coste de la atención sanitaria anual para DTE se estimó en 71 millones de euros (14).

Los pacientes con DTE realizan numerosas visitas a urgencias, utilizan más los servicios de salud y tienen mayores costos, además de reportar mayores tasas de trastornos psicológicos significativos y disminución en la calidad de vida.

II.-FISIOPATOLOGÍA

Se han propuesto varios mecanismos, y es probable que la patogénesis del DTE sea multifactorial y heterogénea. En un paciente dado, pueden estar implicados uno o varios mecanismos.

a. La enfermedad por reflujo gastroesofágico

Se ha propuesto que el dolor torácico esofágico se debe a la ERGE y el dolor puede ser mediado por la activación de los quimiorreceptores esofágicos (15). DeMeester y sus colegas demostraron que 46% de los pacientes con dolor torácico no cardiaco tenía reflujo ácido durante pHmetrías ambulatorias (16). En otro estudio, la prueba de pHmetrías produjo un índice de síntomas positivos y/o reflujo ácido patológico en 50% de los individuos con dolor

torácico (17). Un estudio diferente demostró que el reflujo ácido puede causar DTE en 30% a 60% de los pacientes (18). El reflujo no ácido (o débilmente ácido) también puede causar dolor torácico, pero el mecanismo que conduce a este síntoma no se conoce con claridad (19).

b. Dismotilidad esofágica

Varios trastornos de motilidad esofágica se han visto implicados en la patogénesis de DTE, incluyendo el espasmo esofágico difuso, el esófago en cascaneuces, la acalasia, la esclerodermia y los trastornos de motilidad no específicos (20, 21). Sin embargo, la evidencia es contradictoria. En un estudio, aunque 32% de los pacientes presentó dismotilidad, ninguno experimentó dolor (17). En un estudio llevado a cabo por el departamento de Gastroenterología y Hepatología del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Virginia, 10 pacientes fueron sometidos a un ultrasonido endoscópico de 24 horas, reportando contracciones esofágicas sostenidas durante episodios de dolor torácico espontáneo (22). Sin embargo, las contracciones musculares longitudinales sólo se produjeron en un grupo de pacientes y sólo durante algunos de los episodios de dolor. En otro estudio se demostró que la acidez estomacal con reflujo ácido era provocada por estas contracciones sostenidas (23). El espasmo esofágico puede causar DTE y puede ocurrir espontáneamente o como resultado de estímulos nocivos como reflujo ácido o ingestión de materiales corrosivos (24).

c. Hipersensibilidad esofágica

La hipersensibilidad esofágica se refiere a una disfunción sensorial en la que los pacientes experimentan incomodidad y/o dolor en umbrales que son significativamente más bajos que los experimentados por controles sanos. Se cree que la hipersensibilidad esofágica es un mecanismo clave para el dolor torácico de origen esofágico y es considerada un sellido distintivo de esta condición (10, 25).

La Facultad de Medicina de la Universidad de Iowa demostró que los pacientes con DTE sufren de hipersensibilidad esofágica y un esófago poco adaptable mediante la prueba de distensión esofágica con balón, donde observaron una disminución de 50% en el umbral sensorial, en comparación con los controles sanos, además, 83% de los pacientes con DTE reportó incomodidad a distensiones de presión inferiores a 50 cmH₂O, mientras que ninguno de los controles sanos reportó incomodidad en este umbral de distensión (26). Se produjo dolor torácico en 80% de los pacientes durante la prueba.

De manera más significativa, en otro estudio, la relajación del músculo liso con atropina no mejoró los umbrales sensoriales del esófago ni el dolor torácico, lo que sugiere que el espasmo muscular no es la causa principal del DTE (27). En otro estudio, se documentó hipersensibilidad esofágica en 90% de los pacientes con esófago en cascanueces, lo que sugiere que la disfunción sensorial causa dolor torácico en el esófago hipercontráctil (24). Juntos, estos hallazgos sugieren que la hipersensibilidad esofágica, más que una disfunción motora primaria, es más importante en la patogénesis de los síntomas en el DTE. Además, estos hallazgos explican por qué los relajantes de músculo liso por sí mismos son generalmente ineficaces para aliviar el DTE (21).

En un estudio reciente en el que participaron 284 pacientes con dolor torácico inexplicable, la hipersensibilidad detectada por una prueba de distensión esofágica con balón se encontró en 45% de todos los pacientes y en 78% de aquellos pacientes que no tenían ERGE ni dismotilidad esofágica (28).

Estudios recientes sugieren que la percepción del dolor puede deberse a la sensibilización central y que los bloqueadores de N-metil-D-aspartato (NMDA) pueden modificar el dolor torácico. Esto fue demostrado con ketamina (un bloqueador de NMDA), que revirtió la hipersensibilidad visceral.

En un estudio controlado de sujetos sanos, el citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, administrado por vía intravenosa, aumentó significativamente los umbrales sensoriales y prolongó el tiempo para la percepción de ardor en el estómago después de la infusión de ácido (30), lo que implica que el DTE puede ser mediado centralmente.

d. Infiltración de mastocitos en la mucosa esofágica

Los mastocitos se distribuyen por todo el tracto gastrointestinal y son importantes reguladores de la función sensorial y motora intestinal. La triptasa y la histamina liberadas después de la activación de los mastocitos pueden activar los nervios entéricos, lo que conduce a hiperexcitabilidad neuronal (28).

Por tanto, la infiltración de mastocitos en la mucosa (MMC) puede asociarse con la generación de síntomas en varios trastornos gastrointestinales, especialmente en el síndrome del intestino irritable. De manera interesante, el aumento de la infiltración de mastocitos también parece influir en la hipersensibilidad esofágica. En un estudio reciente, 37 pacientes con dolor torácico esofágico no relacionados con ERGE tuvieron más mastocitos mucosos

que controles sanos (11.8 ± 5.6 vs. 7.6 ± 3.7 MMCs / campo de alta potencia, $P = 0.026$). Cuando los pacientes se clasificaron mediante una pHmetría de 24 hrs con impedancia, el subgrupo de esófago hipersensible (sin exposición al ácido patológico, asociación de síntomas positivos) tuvo el mayor número de MMC. Además, el dolor retroesternal recurrente fue controlado con éxito con antihistamínicos y un antagonista del leucotrieno. Estas observaciones sugieren que la infiltración de MMC en el esófago podría ser una nueva diana terapéutica para los pacientes con dolor torácico esofágico no relacionados con ERGE. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con dolor torácico esofágico no relacionados con ERGE no muestran infiltración esofágica de MMC. Por tanto, la evaluación diagnóstica para la infiltración de MMC es necesaria antes del tratamiento con antihistamínicos. La biopsia endoscópica puede determinar si existe infiltración de MMC. Dado que es difícil realizar una evaluación anatómopatológica adecuada mediante hematoxilina y eosina, los recuentos de MMC deben evaluarse mediante tinción inmunohistoquímica para CD117 o triptasa de mastocitos o tinción con Giemsa (28).

III. ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Actualmente, es pobre el consenso que se tiene sobre cómo diagnosticar a un paciente con dolor torácico de origen esofágico. Un enfoque práctico es identificar y/o descartar los mecanismos que causan DTE. La ERGE es la principal causa de dolor torácico esofágico, y un primer paso lógico es realizar estudios de diagnóstico dirigidos a identificar este problema.

Varios estudios han propuesto una prueba terapéutica a dosis alta de IBP (utilizando omeprazol, rabeprazol o lansoprazol) como una herramienta para el diagnóstico de DTE relacionado a ERGE. Este enfoque ha mostrado niveles similares de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de DTE que no está relacionado con ERGE. La dosis óptima y la duración de la prueba siguen siendo controversias y heterogéneas. Las pruebas con IBP a dosis doble se evaluaron durante 7 días en 3 estudios (18, 32, 33). Alternativamente, se observó que 40 mg de omeprazol dos veces al día durante 2 semanas (34) y 30 mg de lansoprazol una vez al día durante 4 semanas (35) tenían una sensibilidad de 78% a 92% y una especificidad de 67% a 87% para identificar dolor torácico asociado a ERGE. Es importante destacar que en los estudios mencionados anteriormente, la prueba estándar para el diagnóstico de ERGE fue la endoscopía (esofagitis erosiva) y la

pHmetría de 24 horas. Además, los pacientes que respondieron a las pruebas terapéuticas fueron predominantemente aquellos a los que se les documentó esofagitis erosiva o una mayor exposición al ácido en la pHmetría de 24 horas.

Dos meta-análisis han demostrado que una prueba terapéutica con IBP identifica adecuadamente a pacientes con DTE causado por ERGE (36,37). Cuando una prueba terapéutica con IBP falla y la sospecha clínica sigue siendo alta para ERGE como causa de DTE, se recomienda un abordaje más extenso. Aunque la esofagitis erosiva se observa poco en la práctica clínica, la endoscopía de tubo digestivo alto es el primer abordaje diagnóstico propuesto, especialmente en presencia de síntomas de alarma (disfagia, pérdida de peso, sangrado de tubo digestivo alto). Además, también pueden identificarse estenosis o signos sugestivos de esofagitis eosinofílica que pueden estar asociados con DTE.

La enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) es el tipo más frecuente de ERGE (38), particularmente con el uso generalizado de los IBP. Los pacientes con ERNE son desafiantes porque pueden mostrar reflujo verdadero (exposición excesiva de ácido, reflujo no ácido o correlación de síntomas) o pueden no tener exposición a ácido o correlación de síntomas. Este subtipo también se asocia frecuentemente con acidez funcional (2). Además, el DTE se observa con mayor frecuencia en el ERNE. En este grupo de pacientes, la pHmetría de 24 horas puede detectar reflujo verdadero incluso cuando la prueba terapéutica con IBP fue negativa. Los estudios que han abordado la terapia con un ensayo de IBP han demostrado que la mayoría de los pacientes que responden al tratamiento tiene resultados anormales de pHmetría (39%-75% en los respondedores) (18, 33, 34).

Los trastornos de la motilidad esofágica están asociados con DTE. La manometría esofágica de alta resolución es la prueba estándar para identificar los trastornos de motilidad esofágica. Se debe realizar en pacientes que se quejan de DTE, especialmente cuando la evaluación endoscópica es negativa. Aproximadamente 30% de los pacientes con dolor torácico esofágico presenta manometría esofágica anormal, y el trastorno más frecuente, observado en aproximadamente 14.4% de los pacientes, es el esófago en cascanueces (39). La frecuencia de acalasia o espasmo esofágico distal es muy baja.

Una vez excluidas la ERGE o alteraciones en la motilidad esofágica, la hipersensibilidad esofágica explicará la presencia de DTE. La hipersensibilidad esofágica se identifica mejor con una prueba de distensión con balón. En un estudio que incluyó 348

pacientes con dolor torácico de origen esofágico, después de excluir la ERGE (endoscopía normal y pHmetría 24 horas normal) y dismotilidad, se realizó una prueba de distensión esofágica en 181 sujetos. En 72% se observó un resultado positivo en la prueba de distensión de balón, que identificó hipersensibilidad esofágica como causa de DTE, y en 75% de estos pacientes se reprodujo el dolor torácico durante la prueba (41). Aunque la prueba de distensión con balón esofágico puede ser una herramienta diagnóstica útil en pacientes con dolor torácico inexplicado, se necesitan más estudios para confirmar y evaluar su utilidad en la práctica clínica, especialmente porque esta prueba se realiza típicamente en centros especializados.

Claramente, el uso juicioso de las estrategias diagnósticas mencionadas anteriormente podría conducir a una mejor comprensión de la etiología del DTE y facilitar un manejo óptimo. Además, estos enfoques deben individualizarse de acuerdo con las características clínicas y los recursos disponibles.

IV. TRATAMIENTO

Las estrategias de tratamiento deben comenzar con una prueba empírica de IBP. Si no hay respuesta, el clínico debe considerar agrupar a los pacientes de acuerdo con su fisiopatología subyacente, y luego debe usar esta información para dirigir el tratamiento. La tabla 1 muestra etiologías comunes, fisiopatologías y tratamientos del dolor torácico esofágico.

Tratamiento del dolor torácico esofágico relacionado con la enfermedad por reflujo gastroesofágico

El reflujo ácido causa DTE, pero es sólo uno de los muchos componentes de un trastorno complejo y multifactorial (42,43). En un meta-análisis de 8 estudios, la sensibilidad combinada, la especificidad para una prueba con IBP vs. pHmetría de 24 horas y endoscopía fueron de 80% y 74%, respectivamente. La relación de riesgo combinado para el dolor torácico continuado fue de 0.54 (IC 95%, 0.41-0.71) (36). Una revisión sistemática que incluyó 7 ensayos controlados aleatorios que compararon el uso de IBP vs. placebo encontró una ganancia terapéutica de 56% a 85% y un riesgo relativo de 4.3 (IC de 95%, 2.8-6.7; P <0,001) en los pacientes con ERGE, junto con una ganancia terapéutica de 0% a 17% y un riesgo relativo de 0.4 (IC de 95%: 0.3-0.7; 0004) en pacientes sin ERGE (37). Estos datos sugieren que los pacientes con reflujo ácido y DTE pueden mejorar con el tratamiento con IBP; por tanto, una prueba terapéutica con IBP es el enfoque de primera línea.

Tratamiento del dolor torácico esofágico relacionado con dismotilidad

Se han estudiado varios fármacos con diferentes mecanismos de acción, entre los que se incluyen los bloqueadores de los canales de calcio, los nitratos y la toxina botulínica (44-47). Sin embargo, sólo se evaluó un pequeño número de pacientes y, en general, los estudios no mostraron beneficio o sólo una respuesta parcial.

El sildenafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, fue examinado en un pequeño estudio de pacientes con trastornos motores esofágicos espásticos (48). Los resultados fueron inconsistentes y no se excluyeron tanto el reflujo ácido como la enfermedad cardíaca. Por tanto, los antiespasmódicos y los relajantes musculares son ineficaces o hay poca evidencia para apoyar su uso.

Tratamiento del dolor torácico esofágico relacionado con la hipersensibilidad

Se han estudiado varias clases de fármacos, entre ellos los antidepresivos imipramina y trazodona, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como el citalopram y la sertralina y al antagonista de los receptores de adenosina: teofilina (42, 49-57).

En un ensayo de 3 semanas con imipramina, clonidina y placebo, el dolor torácico disminuyó en 52%, 39% y 1%, respectivamente, pero la reducción fue significativa ($P <0.03$) sólo en el grupo de imipramina (49). Del mismo modo, un ensayo controlado aleatorizado de 6 semanas de trazodona (100-150 mg / día) mostró una mejoría global mayor ($P= .02$) en comparación con el placebo (50). En otro estudio, la sertralina se aplicó hasta 200 mg diarios en 30 pacientes durante 8 semanas, lo que resultó en una reducción significativa del dolor ($P <0.02$) en comparación con el placebo (51).

El tratamiento psicológico (habilidades de afrontamiento) más sertralina, o cada una de ellas de manera individual, también fueron eficaces como tratamiento para el TDE, con la mayor respuesta en el grupo de terapia combinada (habilidades de afrontamiento más sertralina) (52).

Curiosamente, los antidepresivos fueron eficaces incluso en ausencia de comorbilidad psicológica, lo que sugiere que la mayoría de los pacientes con DTE puede beneficiarse de estos fármacos, mientras que el tratamiento con habilidades de afrontamiento puede ser útil en pacientes con niveles elevados de ansiedad (52). En un estudio, venlafaxina mejoró los síntomas en 52% de los pacientes en comparación con 4% en el grupo placebo (53).

Se ha demostrado que la teofilina, un antagonista de los receptores de la adenosina, tiene propiedades analgésicas viscerales y relajantes en el músculo liso (56). En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de teofilina administrada a dosis de 200 mg oralmente dos veces al día, 58% de los pacientes con DTE mostró mejoría en el dolor torácico en comparación con 6% en el grupo placebo (57). Se necesitan más estudios para confirmar la seguridad y la eficacia de la teofilina en la práctica clínica.

Tratamientos psicológicos para el dolor torácico esofágico

Se han probado varios enfoques, pero la terapia cognitivo-conductual (TCC) ha mostrado los mejores resultados. Se han reportado cuatro ensayos controlados aleatorios de TCC (42, 58-61) comparándolo con el tratamiento convencional, el cuidado habitual o un grupo control. En general, la gravedad del dolor disminuyó, la depresión y la ansiedad mejoraron y algunos dominios de calidad de vida mejoraron (43). Sin embargo, la ERGE no fue excluida en estos pacientes (42), cuestionando la eficacia y aplicabilidad de la TCC a la práctica rutinaria.

Un estudio abierto administró una combinación de tratamiento psicológico (ejercicios de respiración, educación, relajación y exposición graduada a la actividad) a 60 pacientes con DTE, y mostró una reducción significativa en los episodios medianos de dolor torácico, así como puntuaciones de ansiedad y depresión que se mantuvieron durante 6 meses (59). Sin embargo, el estudio no fue cegado y ERGE y otras causas de dolor torácico no fueron excluidas.

Tratamientos quirúrgicos para el dolor torácico esofágico

Se han intentado varios abordajes quirúrgicos, incluyendo miotomía esofágica larga (62) o miotomía toracoscópica vs. laparoscópica (63), pero la eficacia de estos procedimientos no está clara y faltan ensayos controlados aleatorizados. La acalasia también puede causar dolor torácico. Recientemente, la miotomía endoscópica peroral (POEM) ha evolucionado como una opción de tratamiento para la acalasia y un centro ha reportado una tasa de éxito de 82.4% un año después del procedimiento (64). En un estudio retrospectivo, se realizó un procedimiento POEM en 33 pacientes con acalasia, 8 de los cuales tenían dolor torácico, con resolución completa de los síntomas (65).

V. CONCLUSIONES

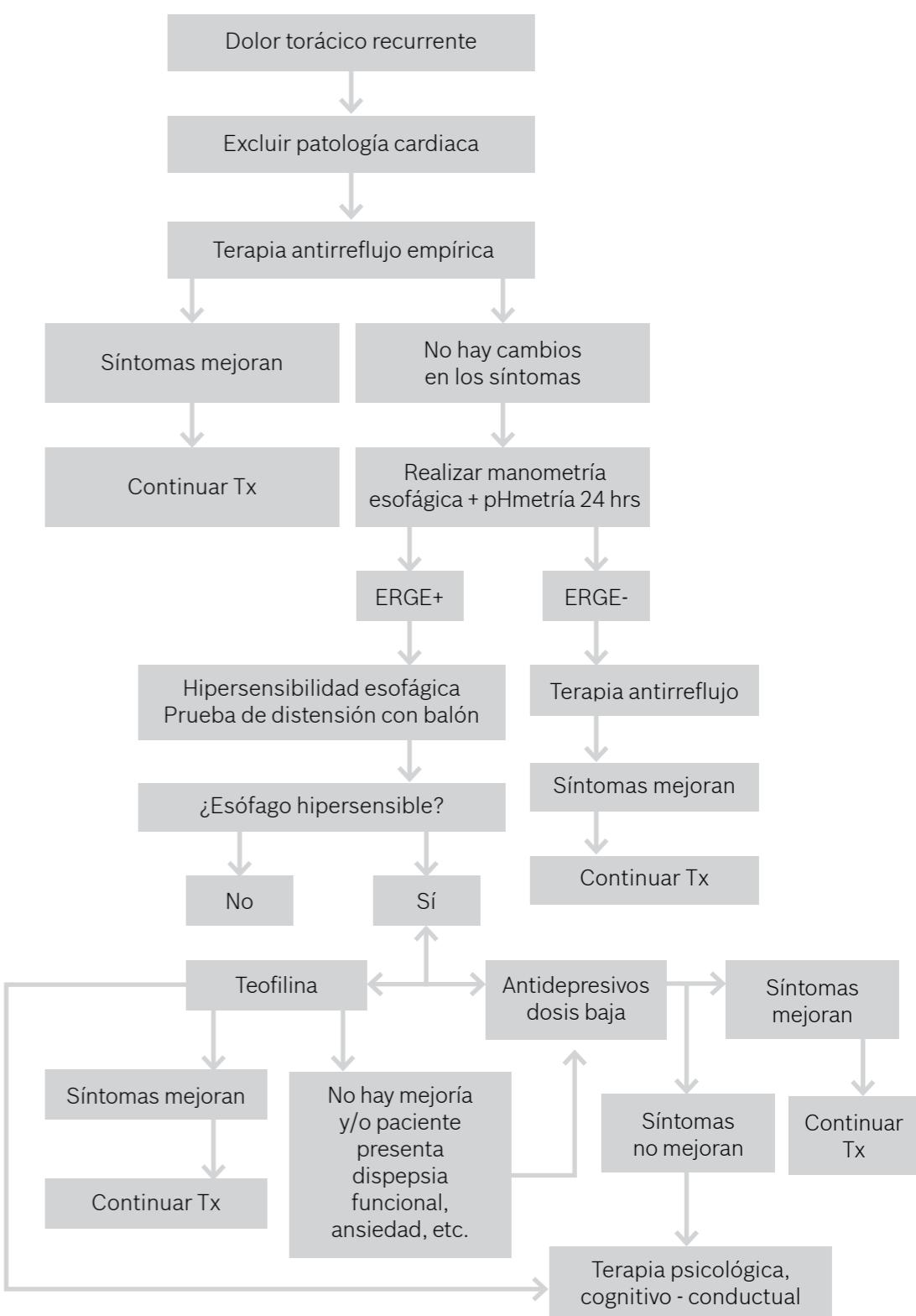
El dolor torácico de origen esofágico es un problema común. Después de descartar las causas potencialmente mortales del dolor torácico, en particular la enfermedad cardiaca, se dispone de varias modalidades diagnósticas, entre las que se incluyen la endoscopía de tubo digestivo alto, la manometría esofágica de alta resolución, la pHmetría de 24 horas

y las pruebas de distensión esofágica. Estas pruebas deben facilitar un diagnóstico preciso de DTE. El tratamiento se dirige mejor hacia el (los) mecanismo(s) subyacente(s) que pueden ser identificados por las pruebas antes mencionadas. Si la terapia farmacológica falla, los tratamientos psicológicos, especialmente la TCC, pueden ser considerados.

Tabla 1. Causas comunes, fisiopatología y tratamiento de dolor torácico esofágico

Etiología	Fisiopatología	Tratamiento
ERGE	Exposición al ácido (estímulo químico) Reflujo débilmente ácido / no ácido o biliar	Inhibidor de la bomba de protones IBP
Dismotilidad	Hipercontractilidad del músculo liso Acortamiento de la capa longitudinal del músculo liso	Nitratos Bloqueadores de los canales de calcio Inhibidores de la fosfodiesterasa-5
Hipersensibilidad visceral	Esófago hiperreactivo Sensibilización central Umbrales bajos/alterados para percepción sensorial	Antidepresivos tricíclicos Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina Trazadona Antagonista de los receptores de adenosina (teofilina)
Trastornos psiquiátricos	Procesamiento central alterado, ansiedad, pánico Activación anormal de centros emocionales por el dolor	Terapia cognitivo conductual

Figura 1. Algoritmo para abordaje diagnóstico y tratamiento



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chahal PS, Rao SS. Functional chest pain: nociception and visceral hyperalgesia. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(5 suppl 3):S204-S209.
2. Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2006; 130(5):1459-1465.
3. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 1997;112(5):1448-1456.
4. Eslick GD, Jones MP, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(9):1115-1124.
5. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M; Argentinean Gastro-Oesophageal Reflux Study Group. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(4):331-342.
6. Wong WM, Lai KC, Lam KF, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(6):595-604.
7. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci.* 1993;38(9):1569-1580.
8. Tew R, Guthrie EA, Creed FH, Cotter L, Kisely S, Tomenson B. A long-term follow-up study of patients with ischaemic heart disease versus patients with non-specific chest pain. *J Psychosom Res.* 1995;39(8):977-985.
9. Eslick GD, Coulshed DS, Talley NJ. Review article: the burden of illness of non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(7):1217-1223.
10. Mudipalli RS, Remes-Troche JM, Andersen L, Rao SSC. Functional chest pain: esophageal or overlapping functional disorder. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(3):264-269.
11. Wong WM, Beeler J, Risner-Adler S, Habib S, Bautista J, Fass R. Attitudes and referral patterns of primary care physicians when evaluating subjects with noncardiac chest pain—a national survey. *Dig Dis Sci.* 2005;50(4):656-661.
12. Eslick GD, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: predictors of health care seeking, the types of health care professional consulted, work absenteeism and interruption of daily activities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(8):909-915.
13. Kahn SE. The challenge of evaluating the patient with chest pain. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124 (10):1418-1419.
14. Groarke J, O'Brien J, Go G, Susanto M, Owens P, Maree AO. Cost burden of non-specific chest pain admissions. *Ir J Med Sci.* 2013;182(1):57-61.
15. Singh S, Richter JE, Hewson EG, Sinclair JW, Hackshaw BT. The contribution of gastroesophageal reflux to chest pain in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1992;117(10):824-830.
16. DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, Cimochowski GE, O'Drobinak J. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg.* 1982;196(4):488-498.
17. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, Richter JE. Twenty-four-hour esophageal pH monitoring: the most useful test for evaluating noncardiac chest pain. *Am J Med.* 1991;90(5):576-583.
18. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology.* 1998;115(1):42-49.
19. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012;61(9):1340-1354.
20. Coss-Adame E, Erdogan A and Rao SSC. Treatment of Esophageal (Noncardiac) Chest Pain: An Expert Review Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014;12:1224-1245.
21. Rao SSC. How to treat esophageal chest pain. In: Mittal RK, ed. *Esophageal Pain.* 1st ed. San Diego, CA: Plural Publishing; 2010:149-159.
22. Balaban DH, Yamamoto Y, Liu J, et al. Sustained esophageal contraction: a marker of esophageal chest pain identified by intraluminal ultrasonography. *Gastroenterology.* 1999;116(1):29-37.
23. Pehlivanov N, Liu J, Mittal RK. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281(3):G743-G751.
24. Mujica VR, Mudipalli RS, Rao SS. Pathophysiology of chest pain in patients with nutcracker esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1371-1377.
25. Hobson AR, Furlong PL, Sarkar S, et al. Neurophysiologic assessment of esophageal sensory processing in noncardiac chest pain. *Gastroenterology.* 2006;130(1):80-88.
26. Rao SS, Gregersen H, Hayek B, Summers RW, Christensen J. Unexplained chest pain: the hypersensitive, hyperreactive, and poorly compliant esophagus. *Ann Intern Med.* 1996;124(11):950-958.
27. Rao SS, Hayek B, Summers RW. Functional chest pain of esophageal origin: hyperalgesia or motor dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2584-2589.
28. Yang Won Min and Poong-Lyul Rhee. Esophageal hypersensitivity in noncardiac chest pain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* ISSN 0077-8923.
29. Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, Thompson DG, Aziz Q. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology.* 2004;126(3):683-692.
30. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(3):365-370.
31. Remes-Troche JM, Chahal P, Mudipalli R, Rao SS. Adenosine modulates oesophageal sensorimotor function in humans. *Gut.* 2009;58(8):1049-1055.
32. Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain—a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(10):1123-1130.
33. Dickman R, Emmons S, Cui H, et al. The effect of a therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(6):547-555.
34. Pandak WM, Arezo S, Everett S, et al. Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to noncardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24-hour esophageal pH monitoring. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(4):307-314.
35. Xia HH, Lai KC, Lam SK, et al. Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy-negative patients with non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(3):369-377.
36. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1226-1232.
37. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with non-cardiac chest pain? A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165(11):1222-1228.
38. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):1901-1909.
39. Katz PO, Dalton CB, Richter JE, Wu WC, Castell DO. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years' experience with 1161 patients. *Ann Intern Med.* 1987;106(4):593-597.
40. Rencoret G, Csendes A, Henríquez A. Esophageal manometry in patients with noncardiac chest pain [in Spanish]. *Rev Med Chil.* 2006;134(3):291-298.
41. Nasr I, Attaluri A, Coss-Adame E, Rao SS. Diagnostic utility of the oesophageal balloon distension test in the evaluation of oesophageal chest pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1474-1481.
42. Coss-Adame E, Erdogan A, Rao SS. Treatment of esophageal (noncardiac) chest pain: an expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(8):1224-1245.
43. Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(2):110-123.
44. Cattau EL Jr, Castell DO, Johnson DA, et al. Diltiazem therapy for symptoms associated with nutcracker esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(3):272-276.
45. Swamy N. Esophageal spasm: clinical and manometric response to nitroglycerine and long acting nitrates. *Gastroenterology.* 1977;72(1):23-27.

46. Miller LS, Pullela SV, Parkman HP, et al. Treatment of chest pain in patients with noncardiac, nonreflux, nonachalasia spastic esophageal motor disorders using botulinum toxin injection into the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7):1640-1646.
47. Storr M, Allescher HD, Rösch T, Born P, Weigert N, Classen M. Treatment of symptomatic diffuse esophageal spasm by endoscopic injections of botulinum toxin: a prospective study with long-term follow-up. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(6):754-759.
48. Eherer AJ, Schwetz I, Hammer HF, et al. Effect of sildenafil on oesophageal motor function in healthy subjects and patients with oesophageal motor disorders. *Gut.* 2002;50(6):758-764.
49. Cannon RO III, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 1994;330(20):1411-1417.
50. 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;92(4):1027-1036. 51.
51. Varia I, Logue E, O'Connor C, et al. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J.* 2000;140(3):367-372.
52. Keefe FJ, Shelby RA, Somers TJ, et al. Effects of coping skills training and sertraline in patients with non-cardiac chest pain: a randomized controlled study. *Pain.* 2011;152(4):730-741.
53. Lee H, Kim JH, Min BH, et al. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1504-1512.
54. Doraiswamy PM, Varia I, Hellegers C, et al. A randomized controlled trial of paroxetine for noncardiac chest pain. *Psychopharmacol Bull.* 2006;39(1):15-24.
55. Spinhoven P, Van der Does AJ, Van Dijk E, Van Rood YR. Heart-focused anxiety as a mediating variable in the treatment of noncardiac chest pain by cognitive-behavioral therapy and paroxetine. *J Psychosom Res.* 2010;69(3):227-235.
56. Rao SS, Mudipalli RS, Mujica V, Utech CL, Zhao X, Conklin JL. An open-label trial of theophylline for functional chest pain. *Dig Dis Sci.* 2002;47(12):2763-2768.
57. Rao SS, Mudipalli RS, Remes-Troche JM, Utech CL, Zimmerman B. Theophylline improves esophageal chest pain—a randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):930-938.
58. Jones H, Cooper P, Miller V, Brooks N, Whorwell PJ. Treatment of non-cardiac chest pain: a controlled trial of hypnotherapy. *Gut.* 2006;55(10):1403-1408.
59. Klimes I, Mayou RA, Pearce MJ, Coles L, Fagg JR. Psychological treatment for atypical non-cardiac chest pain: a controlled evaluation. *Psychol Med.* 1990;20(3):605-611.
60. Shapiro M, Shanani R, Taback H, Abramovich D, Scapa E, Broide E. Functional chest pain responds to biofeedback treatment but functional heartburn does not: what is the difference? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(6):708-714.
61. Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Dickman R, et al. Clinical trial: the effect of Johrei on symptoms of patients with functional chest pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):126-134.
62. Patti MG, Gorodner MV, Galvani C, et al. Spectrum of esophageal motility disorders: implications for diagnosis and treatment. *Arch Surg.* 2005;140(5):442-448.
63. Henderson RD, Ryder D, Marryatt G. Extended esophageal myotomy and short total fundoplication hernia repair in diffuse esophageal spasm: five-year review in 34 patients. *Ann Thorac Surg.* 1987;43(1):25-31.
64. Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2013;145(2):309-311.e1, .e3.
65. Hopko T, Thakkar SJ, Schumacher LY, et al. A utility of peroral endoscopic myotomy (POEM) across the spectrum of esophageal motility disorders [published online April 7, 2015]. *Surg Endosc.* doi:10.1007/s00464-015-4193-y.

Disfagia funcional: ¿qué debo hacer para diagnosticarla?

Dra. Marina A. González Martínez

Laboratorio de Motilidad
Departamento de Endoscopía
Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, IMSS
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La disfagia se define como una dificultad (o sensación de dificultad) para el paso del alimento, el cual puede ser al iniciar la deglución (disfagia orofaríngea) o la sensación de atoramiento de líquidos y/o sólidos en su paso por el esófago hasta el estómago (disfagia esofágica) (1). Esta distinción puede hacerse con base en una cuidadosa historia clínica en cerca de 80 a 85% de los casos (2). A continuación se discute sobre el abordaje diagnóstico en el contexto de la disfagia esofágica.

La disfagia esofágica puede ser causada por lesiones estructurales u obstrutivas, secundaria a trastornos motores o puede ser predominantemente sensitiva. En pacientes que presentan disfagia, la prioridad es excluir una causa estructural tal como una neoplasia esofágica. Por tanto, si la historia así lo sugiere, el primer estudio en disfagia es la endoscopía y/o trago de bario. La esofagitis eosinofílica (EE) puede diagnosticarse o excluirse con las biopsias esofágicas. Las pruebas de función esofágica se realizan después de descartar con endoscopía y examen radiológico las causas estructurales (entre las más comunes están la estenosis péptica, tumores, anillos o membranas esofágicas, EE o infecciosa).

DISFAGIA Y TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS

Después de la exclusión de causas estructurales de disfagia, las pruebas de función esofágica se realizan para investigar las alteraciones motoras. La disfagia puede ser la consecuencia de hipermotilidad o hipomotilidad de la capa circular y/o longitudinal del esófago. Recientemente se ha mostrado que la disminución en la distensibilidad del esófago o de la unión esofagogastrica (UEG) puede provocar disfagia. El trastorno motor mejor estudiado es la acalasia. Otros trastornos motores, incluyendo el espasmo esofágico, esófago hipercontráctil y la hipomotilidad severa, también pueden causar disfagia (3).

La manometría esofágica de alta resolución (HRM) es considerada actualmente como el estándar de oro para identificar y clasificar los trastornos de motilidad esofágica. La medición simultánea de manometría de alta resolución e impedancia intraluminal (HRIM) puede ser útil para valorar tanto la motilidad como el tránsito del bolo (4).

Los criterios de la clasificación de Chicago de los trastornos motores esofágicos son actualmente el estándar de referencia para la manometria de alta resolución (5).

De acuerdo con Chicago, los trastornos motores esofágicos se dividen en obstrucción al flujo de la UEG (que incluye a los 3 subtipos de acalasia y obstrucción al flujo de la UEG), en trastornos motores mayores no encontrados en sujetos normales (aperistalsis, espasmo esofágico distal y esófago hipercontráctil o Jackhammer) y trastornos menores, que son la motilidad esofágica inefectiva y la peristalsis fragmentada (5).

Se ha establecido con claridad que tanto los trastornos motores mayores como la obstrucción al flujo de la UEG están asociados a disfagia.

En cuanto a la hipomotilidad del cuerpo esofágico, la asociación con disfagia es menos clara, a excepción de la presencia del extremo de la hipomotilidad esofágica, con el hallazgo de 100% de peristalsis fallida con relajación normal de la UEG que se define como aperistalsis y los síntomas pueden ser disfagia y/o reflujo gastroesofágico y puede ser la manifestación de la afectación esofágica de una enfermedad del tejido conectivo, principalmente la esclerodermia, la cual debe investigarse.

Uno de los papeles importantes de las pruebas de función esofágica es la evaluación de disfagia inexplicable. Con la introducción de la HRM es posible la evaluación más detallada de la integridad peristáltica, la cual trajo la nueva clasificación manometrística de hipomotilidad esofágica (p ej., peristalsis

débil con defectos peristálticos pequeños/grandes o peristalsis frecuente fallida) (6). Y la clasificación más reciente Chicago V 3.0 ubica dentro de los trastornos menores de la peristalsis a la motilidad esofágica inefectiva ($\geq 50\%$ de ondas débiles o fallidas) y la peristalsis fragmentada ($\geq 50\%$ de ondas con defectos grandes) (5).

Los grados menores de hipomotilidad esofágica pueden ser asociados, aunque en forma menos confiable, con disfagia y con una falla en el tránsito del bolo. Roman y colaboradores (7) reportaron que la peristalsis débil, pero no peristalsis fallida, ocurrió más significativamente en pacientes con disfagia inexplicable que en sujetos controles. La relevancia clínica de la hipomotilidad esofágica (particularmente con defectos peristálticos pequeños) no es clara, especialmente porque no todos los pacientes con peristalsis débil tienen disfagia. La evaluación del tránsito del bolo puede dar más claridad de su relevancia clínica. Kahrilas y colaboradores (8) informaron que el tránsito incompleto del bolo frecuentemente ocurre en el esófago distal cuando la amplitud de la contracción fue menor de 20 mmHg. En la topografía de la presión esofágica con defectos mayores de 5 cm en el contorno isobárico de 20 mmHg se asoció estrechamente con tránsito incompleto del bolo. La manometría de alta resolución con impedancia HRIM es útil para investigar este grupo de pacientes porque mide simultáneamente la motilidad esofágica y el transporte del bolo (4,7). Usando los canales de impedancia es posible evaluar si la hipomotilidad está asociada con tránsito de bolo incompleto y si ésta corresponde al síntoma disfagia. Un tratamiento común es el uso de procinéticos, pero su beneficio clínico no se ha establecido.

DISFAGIA CON PERISTALSIS ESOFÁGICA NORMAL

Hay un grupo de pacientes con disfagia, especialmente con disfagia intermitente para sólidos, en quienes la HRM es normal usando los criterios de la clasificación de Chicago. La limitación del campo diagnóstico de la HRM es que los valores normales son obtenidos de 10 degluciones de 5 ml de agua. Pruebas de provocación tales como grandes volúmenes de agua o degluciones de sólidos durante la manometría podría reproducir la disfagia en ese grupo de pacientes y aumentar el poder diagnóstico.

Sweis y colaboradores describieron el uso de alimento sólido estandarizado y mostró que los eventos de presión anormal en HRM se asociaron con disfagia.

El uso de degluciones sólidas podría ser una prueba provocativa útil para diagnosticar eventos de pre-

sión anormal no producidos con las degluciones de 5 ml de líquido. Una clasificación estándar no existe, pero podría ser de utilidad cuando se encuentre la asociación entre los eventos motores y los síntomas (9, 10).

DISFAGIA FUNCIONAL

La disfagia funcional se define como una sensación de tránsito del bolo anormal a través del cuerpo esofágico en ausencia de anomalías estructurales, mucosas o motoras que expliquen los síntomas (11).

El diagnóstico de disfagia funcional requiere la exclusión de mecanismos orofaríngeos de disfagia, lesiones estructurales en el esófago tubular, enfermedad por reflujo gastroesofágico, EE y trastornos motores mayores.

La verdadera prevalencia de disfagia funcional no se conoce. En una encuesta en población general para trastornos funcionales, entre 7% y 8% de los consultados reportaron disfagia, que fue inexplicable por los criterios de exclusión, y en un estudio de validación de los criterios de Roma II, se estimó que 0.6% de pacientes con trastornos funcionales digestivos presentaba disfagia frecuente (12). De esta manera, a través de métodos de encuesta, se estima que la disfagia funcional es la menos prevalente de los trastornos funcionales esofágicos.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Es necesaria una historia cuidadosa para excluir disfagia orofaríngea y evaluar las condiciones que imitan o contribuyen a la disfagia (globus, xerosotomía, odinofagia). La ERGE y la EE son importantes condiciones a excluir, típicamente con una combinación de una prueba de tratamiento con inhibidor de la bomba de protones (IBP) y endoscopía con biopsia. El estudio con contraste con bario, especialmente usando bolo sólido (tableta, galleta o bombones) puede evaluar estenosis sutiles a veces no vistas en la endoscopía, así como otros procesos obstructivos tales como hernia hiatal axiales o paraesofágica (13).

En ausencia de lesiones estructurales, la manometría esofágica es realizada para excluir trastornos motores mayores. Trastornos motores menores o limítrofes permanecen compatibles con diagnóstico de disfagia funcional porque esos trastornos pueden verse en controles asintomáticos y en pacientes sin disfagia. Las pruebas de provocación con degluciones rápidas o ingestión de alimentos durante la manometría, pueden aumentar la detección de mecanismos motores obstructivos para explicar la disfagia (14, 15).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DISFAGIA FUNCIONAL DE ACUERDO CON ROMA IV (11)

Los criterios deben cumplirse en los últimos 3 meses previos con síntomas de inicio al menos 6 meses antes del diagnóstico con una frecuencia de al menos una vez a la semana. Podría incluir los siguientes:

1. Sensación de alimentos sólidos y/o líquidos atorados, alojándose o pasando anormalmente a través del esófago.
2. Ausencia de evidencia de anormalidad de la mucosa o estructural del esófago como causa de los síntomas.
3. Ausencia de evidencia de que el reflujo gástroesofágico o la EE es la causa del síntoma.
4. Ausencia de trastornos motores esofágicos mayores (acalasia/obstrucción al flujo de la unión EG, espasmo esofágico difuso, jackhammer, peristalsis ausente).

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

La relación entre la estasis bolo esofágico y la sensación de disfagia no es perfecta. El tránsito del bolo es altamente dependiente de la consistencia y la postura del paciente y puede tomar varios tramos en aclarar los bolos sólidos secos a veces en individuos normales. Así, a pesar de contracciones simultáneas, espásticas o motilidad esofágica inefectiva en disfagia no obstructiva, es difícil de atribuir consistentemente la disfagia con esas alteraciones (16,7). En contraste, la peristalsis prematura, hipercontractilidad o contractilidad ausente son una parte de los trastornos motores mayores que son asociados consistentemente con tránsito anormal del bolo y así puede explicar la disfagia.

Similar a otros trastornos funcionales esofágicos, la percepción sensorial anormal esofágica está teorizada en participar en la generación de síntomas en disfagia funcional. Por ejemplo, la sensación de bolo atorado puede ser inducida con distensión del balón o acidificación en el esófago, los cuales pueden inducir disfunción peristáltica (8), la correlación con disfagia provocada es alta, pero imperfecta (17). En este contexto, los trastornos motores menores pueden representar epifenómeno asociado con sensibilidad anormal al estímulo de distensión. Así, aunque tanto la disfunción peristáltica y la sensibilidad visceral anormal son mecanismos potenciales que probablemente contribuyen, la hipersensibilidad tiene un papel predominante dentro de la fisiopatología, al igual que en todos los trastornos funcionales digestivos.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Hay muy poca información disponible para la revisión en el papel de factores psicológicos en la disfagia funcional. Experimentos de estrés agudo sugieren que factores centrales pueden precipitar anomalías motoras potencialmente responsables de disfagia. Sin embargo, la extrapolación de experimentos de estrés agudo a síntomas crónicos en un trastorno funcional esofágico es totalmente conjetal (18). Asociaciones reportadas de factores psiquiátricos y psicológicos con anomalías motoras en pacientes con dolor torácico funcional también pueden ser relevantes para disfagia funcional (19). Trastornos de ansiedad, depresión y somatización son significativamente más frecuentes en el subgrupo de pacientes con disfagia y trastornos de motilidad inespecíficos en comparación con los pacientes en que la disfagia tiene otra explicación.

TRATAMIENTO

La disfagia funcional puede revertir en el tiempo y el abordaje terapéutico agresivo puede no ser necesario. El tratamiento implica tranquilizar al paciente y evitar los factores precipitantes y que mastique cuidadosamente los alimentos. Un tratamiento corto con IBP puede ser útil porque la disfagia puede ser parte de un espectro de la ERGE. A pesar de la pérdida de eficacia probada, los antidepresivos, especialmente los tricíclicos, pueden ser utilizados. La dilatación empírica con bujías ha reportado ser beneficiosa en 68-75% de los casos de disfagia intermitente sin causa identificable. Así, la dilatación con balón de 50-54 F puede ser considerada porque esto puede impactar anillos o estenosis sutiles que se pasaron por alto en estudios de rutina.

FUTURO

Los mecanismos fundamentales en la producción de síntomas permanecen poco definidos. La aplicación futura de nuevas tecnologías para medir eventos de reflujo, fisiología motora y sensación esofágica, así como la modulación central de la señal, es recomendada (HRM con impedancia multicanal, imagen funcional del lumen, ultrasonido de alta frecuencia y estudios de imagen cerebral) (20,21).

RESUMEN DEL ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Primero, hay que llevar a cabo una historia clínica detallada. Cuando los síntomas sugieren una causa no esofágica de la disfagia, se requiere investigar otras patologías. En pacientes con disfagia esofágica debe realizarse endoscopía con biopsia. Si se encuentran lesiones macroscópicas o microscópi-

cas en la endoscopía, el tratamiento se establecerá de acuerdo con el diagnóstico. Si la endoscopía es normal, el trago de bario y otros estudios de imagen pueden considerarse, especialmente en pacientes adultos mayores. Cuando las causas estructurales se han descartado, las pruebas de función esofágica son útiles para diagnosticar una posible dismotilidad. La HRM con o sin impedancia es la opción ideal para el diagnóstico de trastorno motor primario definida por la clasificación de Chicago. Si no se encuentra un trastorno motor, se aplica en ese caso el término de disfagia funcional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Yazaki E, Woodland P, Sifrim D. Uses of Esophageal function testing: Dysphagia. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2014;24:643-654.
- Malagelada JR, Bazzoli F, Elewaut A, et al. WGO practice guideline-dysphagia: WGO. 2007. WGO Global Guideline. Available at: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/08_dysphagia.pdf. Accessed May 23, 2014.
- Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005;128(1):209-224.
- Tutuian R, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and manometry clarifies esophageal function abnormalities: study in 350 patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99(6):1011-1019.
- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:160-174.
- Bredenoord AJ, Fox M, Kharilas PJ, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography (EPT). *Neurogastroenterol Motil* 2012;24 (Suppl 1): 57-65.
- Roman S, Lin Z, Kwiatek MA, et al. Weak peristalsis in esophageal pressure topography: classification and association with dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2011;106(2):349-356.
- Kharilas P, Dodds W, Hogan W. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988;94(1):73-80.
- Sweis R, Anggiansah A, Wong T, et al. Normative values and inter-observer agreement for liquid and solid bolus swallow in upright and supine positions as assessed by esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23(6):509.e198.
- Sweis R, Anggiansah A, Wong T, et al. Assessment of esophageal dysfunction and symptoms during and after a standardized test meal: development and clinical validation of a new methodology utilizing high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(2):215-228.
- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368-1379.
- Kwan AC, Bao T, Chakkaphak S, et al. Validation of Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders by factor analysis of Symptoms in Asian patient sample. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:796-802.
- Van Westen D, Ekberg O. Solid bolus swallowing the radiologic evaluation of dysphagia. *Acta Radiol* 1993;34:372-375.
- Fox M, Sweis R. Future directions in esophageal motility and function -new technology and methodology. *Neurogastroenterol Motil* 212;24(Suppl 1):48-56.
- Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, et al. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1706-1712.
- Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, et al. Relationship between esophageal 18.-Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1459-1465.
- Deschner WK, Maher KA, Cattau El Jr, et al. Manometric responses to balloon distention in patients with non-obstructive dysphagia. *Gastroenterology* 1989;97:1181-1185.
- Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1459-1465.
- Clouse RE, Carney RM. The psychological profile of non-cardiac chest pain patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1160-65.
- Nicodeme F, Hirano I, Chen J, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1101-1107e1.
- Jung Hy, Puckett JL, Bhalla V, et al. Asynchrony between the circular and the longitudinal muscle contraction in patients with nutcracker esophagus. *Gastroenterology* 2005;128:1179-1186.

Clasificación de trastornos motores del esófago Chicago 3.0

Dr. Genaro Vázquez Elizondo

Escuela Nacional de Medicina
Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey
Monterrey, Nuevo León, México

INTRODUCCIÓN

La manometría esofágica es una de las herramientas disponibles para la evaluación de la función motora del esófago. El estudio de pacientes por medio de sondas de estado sólido, así como de perfusión de agua data desde la década de los setenta, pero no ha sido sino hasta la primera década del siglo XXI que esta técnica ha evolucionado con la aparición de los sistemas de alta resolución. (1) Dicha evolución se dio gracias a los trabajos realizados por el Dr. Ray Clouse y colaboradores, quienes durante la década de los noventa mejoraron el sistema en tres puntos clave: 1) redujeron los espacios de los sensores de presión a 1 cm entre cada uno, incrementando el número de sensores; 2) alargaron la longitud del catéter, de tal manera que podía medirse simultáneamente desde la faringe hasta el estómago, y 3) convirtieron mediciones de presión (en 2 dimensiones) en mediciones de topografía (en 3 dimensiones) (2, 3). Una vez logrados estos avances, los autores crearon una representación gráfica en colores, en la cual los tonos en rojo y magenta ilustraron mediciones de alta presión, mientras que los tonos en azul representaban mediciones de baja presión. Esta representación gráfica es conocida como el "trazo Clouse" o topografía de presión esofágica (figura 1) (1).

¿POR QUÉ MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN?

El sistema de alta resolución representa un cambio en el paradigma del estudio de la fisiología motora del esófago, ya que nos permite tener mayor precisión en la evaluación de la información, así como una mayor claridad para su visualización, como se describió con anterioridad. Asimismo, el sistema permite evaluar simultáneamente la impedancia y es en general aceptado que el estudio manométrico se realiza con mayor rapidez y facilidad que la manometría convencional (4,5). Estas características fueron evaluadas por dos estudios independientes y publicados en 2008 (6) y en 2012 (7), en los cuales se demostró no solamente que fue más sencillo realizar una interpretación en la alta resolución, sino también que el diagnóstico manométrico fue correcto con mayor probabilidad en individuos no expertos en la interpretación de estudios manométricos. Más aún, un tercer estudio cegado y comparativo conducido por Carlson y colaboradores, mostró que la probabilidad de emplear la manometría convencional representó un riesgo 3.4 veces mayor para un diagnóstico incorrecto (8).

TÉCNICA ESTÁNDAR DE LA MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN

La manera de realizar el estudio en el sistema de alta resolución no difiere en demasía con respecto de la manometría convencional. Las indicaciones y contraindicaciones tampoco varían sustancialmente y pueden ser consultadas en la tabla 1. Se recomienda que en la fase de calibración se sigan los pasos recomendados por el fabricante en el respectivo manual. En cuanto a la preparación de los pacientes, se sugiere que éstos tengan entre 4 y 6 horas de ayuno, aunque en casos donde se sospeche acalasia es ideal dejar a los pacientes dos o tres días con líquidos claros antes del estudio (9). Es indispensable suspender medicamentos que afecten la motilidad esofágica, así como verificar los parámetros de coagulación en aquellos que empleen anticoagulantes. Con el fin de disminuir las molestias derivadas de la inserción del catéter, se sugiere emplear un anestésico tópico en las narinas (10). Una vez colocado el catéter, deben identificarse las marcas de medición, que incluyen el esfínter esofágico superior (EES), el esfínter esofágico inferior (EEI) y la impresión de la crura diafragmática (CD); estos últimos dos constituyen manométricamente la unión esofagogástrica (UEG). En la figura 3 po-

demos ver estas marcas gráficamente y representa un punto crítico en el estudio. Una vez identificadas estas marcas anatómicas, se procede a realizar las degluciones líquidas, cuyo protocolo estándar incluye 10 tragos de 5 cc de agua a temperatura ambiente con un tiempo de separación de 20 a 30 segundos entre cada deglución. Una vez terminado el estudio, se procede a retirar el catéter extrayendo la sonda rápidamente.

INTERPRETANDO EL ESTUDIO DE MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN: LAS NUEVAS MÉTRICAS DE MEDICIÓN

La clasificación de Chicago fue publicada originalmente en 2009 como resultado del trabajo del International HRM Working Group en San Diego en 2008. Durante los siguientes años, la clasificación ha evolucionado tras los consensos de Ascona en 2011 y Chicago en 2014 (11). Como resultado, el sistema de clasificación –y los parámetros y métricas utilizadas en la interpretación de estudios– han sufrido cambios sustanciales con el fin de estandarizar los criterios diagnósticos de los trastornos motores. Así, la recomendación actual consiste en analizar las degluciones individuales en una forma jerárquica y cuantitativa (1, 4, 9, 11), en donde se incluyen las siguientes métricas, definidas como sigue (figuras 4 A-D):

- Integral de Presión de Relajación, IRP (*Integrated Relaxation Pressure*, véase figura 4A): mediana de la presión en un periodo de 10 segundos posteriores a una deglución –y relajación/apertura del EES– en la unión esofagogástrica (UEG). Este parámetro es de mayor utilidad en la evaluación de la función de la UEG y define la presencia de acalasia en esta nueva clasificación. El límite superior normal publicado originalmente para esta métrica es de 15 mmHg (12); no obstante, existen ciertas variaciones derivadas de diferentes especificaciones de algunos manómetros (especialmente los de perfusión de agua) y, por tanto, este valor normal podría variar específicamente en acalasia (13).
- Latencia distal (*Distal Latency*, véase figura 4B): intervalo que ocurre entre la relajación del EES y el punto de desaceleración contráctil (PDC). Esta medición refleja contracciones distales prematuras y por ende es definitiva en la presencia de espasmo esofágico distal. El valor normal de esta métrica es mayor o igual a 4.5 segundos (14).
- Punto de Desaceleración Contráctil (*Contractile Desacceleration Point*, PDC, véase figura 4B): punto de inflexión en el contorno isobárico de 30 mmHg, en el cual la velocidad de propagación disminuye

marcando el límite del esófago tubular de la ampolla frénica. Este punto refleja el sitio de entrada a la parte ensanchada del esófago distal, con la consecuente disminución en la velocidad de la deglución y es clave en la medición de la latencia distal. Suele encontrarse a 2 cm por encima del borde superior del esfínter esofágico inferior.

- Integral de Contracción Distal (DCI, *Distal Contractile Integral*; véase figura 4C): medición conjunta de la amplitud por la duración por la longitud de la contracción esofágica distal > a 20 mmHg en sentido proximal a distal. En términos simples, representa la sumatoria del vigor de la contracción distal de cada deglución, que incluyen a los tercios medio y distal (15). La DCI clasifica este vigor de acuerdo con lo siguientes valores:

- + Peristalsis inefectiva:
 - Peristalsis fallida: DCI < 100 mmHg·s·cm
 - Peristalsis débil: DCI > 100 mmHg·s·cm pero < 450 mmHg·s·cm
- + Normal: DCI > 450 mmHg·s·cm pero < 8000 mmHg·s·cm
- + Peristalsis hipercontráctil: DCI > 8000 mmHg·s·cm

- Integridad peristáltica y patrón de presurización (véase figura 4D): evaluación de la continuidad de la propagación de la onda peristáltica en sentido proximal a distal, incluyendo su adecuada secuencia y coordinación. Diferentes trastornos mayores y menores –véase más adelante– presentan diferentes patrones específicos de presurización y de alteración de la onda peristáltica.

Una vez identificadas las métricas, se recomienda proceder al análisis de cada deglución individual de manera jerárquica, tal como se ilustra en la figura 5.

LA CLASIFICACIÓN DE CHICAGO 3.0: CRITERIOS MANOMÉTRICOS DIAGNÓSTICOS

Los trastornos motores bajo el sistema de alta resolución han evolucionado tras tres versiones de la clasificación. Las métricas han sido perfeccionadas con la finalidad de intentar uniformar criterios diagnósticos basados en parámetros específicos. La figura 6 muestra los criterios diagnósticos para cada uno de los trastornos motores, ahora clasificados en tres grupos: 1) trastornos obstructivos de la unión esofagogástrica; 2) trastornos mayores de la peristalsis, y 3) trastornos menores de la peristalsis.

ACALASIA

La acalasia es la entidad que se ha beneficiado en mayor grado con la evolución de la clasificación de Chicago. Mientras el hallazgo manométrico cardinal se ha mantenido –relajación del esfínter esofágico inferior inadecuada–, actualmente se ha demostrado que la entidad puede presentarse con contracciones esofágicas distales prematuras (espásticas), presurización panesofágica, ausencia de peristalsis y, en algunos casos excepcionales, con peristalsis residual (16). De esta manera, se reconocen subtipos de acalasia dependiendo de las alteraciones manométricas que se encuentren presentes. Los criterios de la clasificación de Chicago distinguen tres subtipos –los cuales tienen implicaciones pronósticas– y se definen de la siguiente manera: (véase figura 7):

- Tipo I: Acalasia clásica; IRP por encima del valor normal superior con 100% de degluciones fallidas y presurización ausente en el cuerpo del esófago.
- Tipo II: Acalasia con presurización panesofágica; IRP por encima del valor normal superior con patrón de presurización panesofágica en ≥ 20 % de las degluciones.
- Tipo III: Acalasia espástica; IRP por encima del valor normal superior con peristalsis anormal (espástica o sin propagación) en presencia de una DCI > 450 mmHg·s·cm en ≥ 20 % de las degluciones.

OBSTRUCCIÓN FUNCIONAL DEL TRACTO DE SALIDA

La obstrucción funcional del tracto de salida del esófago comparte características manométricas similares a la acalasia, ya que en ambos la relajación del esfínter esofágico inferior se encuentra alterada, pero en este trastorno existen aún degluciones con peristalsis conservada (figura 8) (11). El criterio manométrico implica la presencia de una IRP por encima del límite superior normal, con presencia de peristalsis intacta o débil, pero sin cumplir los criterios manométricos de acalasia. A pesar de que esta condición es usualmente tratada como la acalasia, una implicación importante es que, en ocasiones, representa la presencia de enfermedades neoplásicas de la UEG y se recomienda, en casos donde la clínica lo justifique, la realización de un ultrasonido endoscópico (17, 18).

ESPASMO ESOFÁGICO DISTAL

El espasmo esofágico distal es parte del espectro de los trastornos esofágicos espásticos, que además incluyen la acalasia vigorosa (tipo III) y el esófago en martillo neumático. Fue descrito por primera vez clínicamente en 1889 y manométricamente en

1958 (19, 20). Tradicionalmente, el criterio manométrico para su diagnóstico fue la presencia de contracciones “simultáneas” (velocidad de conducción > 8 cm/s) (21), pero este criterio demostró ser poco específico en relación con las manifestaciones clínicas. En 2011, Pandolfino y colaboradores describieron el espectro clínico de esta entidad en relación con una métrica que representa una contracción “temprana” más que una simultánea, y demostraron que, pese a ser un hallazgo infrecuente, presentaba mejor correlación con las manifestaciones clínicas (22). Así, desde la revisión de la clasificación de 2012, se propuso emplear esta métrica para el diagnóstico del espasmo distal (23). El espasmo distal entonces se definió como la presencia de al menos 20% de degluciones con latencia distal disminuida (< 4.5 segundos) en el contexto de una IRP normal. En la figura 9 se ilustra este hallazgo de una deglución con latencia disminuida. Sin embargo, una publicación reciente ha demostrado que algunos pacientes con espasmo esofágico distal se presentan con contracciones rápidas, pero con latencia distal normal (19). De esta forma, aunque la latencia distal es la métrica que sigue siendo considerada el criterio manométrico actual, aún son necesarios estudios basados en desenlaces clínicos para validar su utilidad.

ESÓFAGO HIPERCONTRÁCTIL (MARTILLO NEUMÁTICO)

Este trastorno hipercontráctil no tiene un predecesor específico previo a la clasificación de Chicago y quizás el trastorno con mayor correlación es el esófago en cascanueces (24). Los pacientes con esta condición pueden presentar clínica de una obstrucción mecánica de la unión esofagogástrica (obstrucción al tracto de salida), en el contexto de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, o bien, como trastorno primario, caracterizado primordialmente por disfagia y/o dolor torácico (25, 26). El criterio manométrico actual en la clasificación de Chicago es la presencia de al menos dos degluciones con una DCI > 8000 mmHg·s·cm con uno o varios picos de contracción (véase figura 10). Se ha documentado que es un hallazgo relativamente infrecuente, reportado entre 2.2 y 4.1% de las series publicadas (25-27). Este trastorno es uno en los cuales existe mayor interés y dinamismo con respecto de su tratamiento, incluyendo tratamiento médico y endoscópico; no obstante, este aspecto –y la definición de su historia natural– aún requieren de mayor cantidad de estudios basados en objetivos clínicos, ya que se ha documentado que algunos pacientes progresan a acalasia (24, 28-32).

TRASTORNOS ESOFÁGICOS CON HIPOMOTILIDAD: PERISTALTISMO AUSENTES, MOTILIDAD INEFECTIVA Y MOTILIDAD FRAGMENTADA

Por último, la clasificación de Chicago contempla la presencia de trastornos motores en donde el hallazgo primordial es un defecto de contractilidad débil o ausente. Esta área ha tenido cambios significativos en su criterio diagnóstico, eliminando incluso algunos hallazgos (las pausas breves como ejemplo) basados en la presencia o ausencia de un impacto clínico mesurable (11). Los criterios manométricos para cada condición son los siguientes (véase figuras 11 y 12):

- Peristalsis ausente: IRP normal, con 100% de las degluciones sin peristalsis ($DCI < 100 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$)
- Motilidad inefectiva: IRP normal con $\geq 50\%$ de las degluciones con peristaltismo débil o ausente ($DCI > 450$ o $> 100 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$, respectivamente)
- Motilidad fragmentada: IRP normal con latencia distal normal, pero con presencia de $\geq 50\%$ de las degluciones con alteraciones en el contorno peristáltico $> 5 \text{ cm}$.

Los trastornos esofágicos con hipomotilidad son una condición considerada como un trastorno mayor, y suelen encontrarse en asociación con trastornos como escleroderma y otros desórdenes del tejido conectivo (33); por otra parte, existe evidencia de que la enfermedad por reflujo gastroesofágico crónico puede causar acumulación de citocinas inflamatorias en la mucosa (como interleucina 6 y factor activador de plaquetas), lo que lleva a una disminución en la liberación de acetilcolina en las neuronas

mientéricas (34). No obstante, con gran frecuencia la causa responsable de las alteraciones en la motilidad no es identificada (35). Este grupo de enfermos se beneficia de realizar cambios específicos cuando una causa es identificada, así como modificaciones en el estilo de vida y tratamiento médico. En cuanto a la cirugía, representa una solución en algunos casos –especialmente en aquellos con una hernia diafragmática concurrente–, pero debe ser empleada con gran reserva, ya que los ensayos donde se ha evaluado en desenlaces clínicos presentan fallas de diseño importantes, por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela (35).

CONCLUSIÓN

La topografía de presión esofágica de alta resolución ha revolucionado el entendimiento de la fisiología de la deglución y ha permitido uniformar criterios para los trastornos mayores de la motilidad esofágica y de la UEG. El sistema ha basado su éxito en la forma en que se obtiene la información y la manera de presentarla y, aunque es un sistema útil que ha intentado establecer la caracterización de los trastornos motores en desenlaces clínicos, aún dista de ser idóneo. Hay que mencionar que no todos los trastornos se encuentran catalogados en la versión actual y que además la clasificación continúa en evolución, pues se ha propuesto que será revisada cada 3 años. No obstante, este sistema ha llegado para quedarse, pues aunque imperfecto, permite su evolución constante, así como la eventual subcategorización de los pacientes en grupos cada vez más homogéneos.

Tabla 1. Indicaciones y contraindicaciones para el estudio de manometría esofágica de alta resolución*

Indicaciones (ausencia de alteraciones estructurales en endoscopía y/o estudio baritado)

- Síntomas de alteración del tránsito esofágico (disfagia, regurgitación)
- Alteración del vaciamiento esofágico
- Síntomas esofágicos (dolor torácico no cardiaco, regurgitación, pirosis)
- Síntomas postquirúrgicos sugestivos de alteración del tránsito esofágico
- Síntomas postcirugía bariátrica sugestivos de alteración del tránsito esofágico
- Identificación del esfínter esofágico inferior para la colocación de sondas de pHmetría con y sin impedancia
- Evaluación preoperatoria de la función peristáltica esofágica (funduplicatura)
- Disfagia localizada en el esófago proximal o esfínter esofágico superior

Contraindicaciones

Absolutas

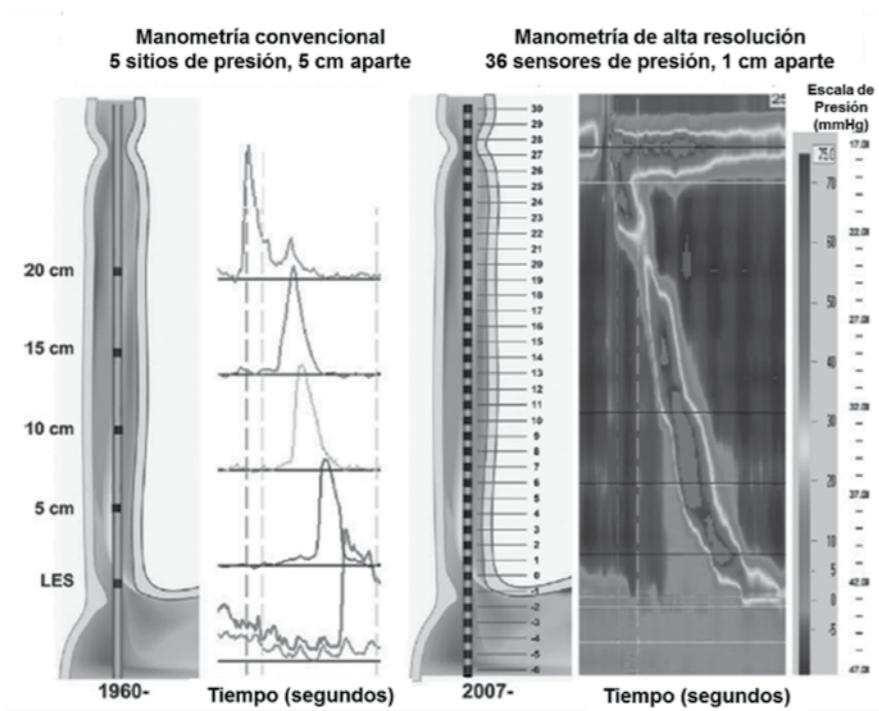
- Obstrucción esofágica derivada de proceso infiltrativo (tumores)
- Alteraciones en conductos nasales que impiden el paso de la sonda
- Anatomía orofaríngea anormal
- Presencia de aspiración con degluciones de agua
- Alteración significativa de los parámetros de coagulación

Relativas

- Anticoagulación crónica (suspender por 3 a 5 días antes de realizarla)
- Incapacidad de deglutir controladamente (puede realizarse con degluciones secas)
- Incapacidad para tolerar el catéter (puede colocarse con endoscopía bajo sedación en casos absolutamente necesarios)

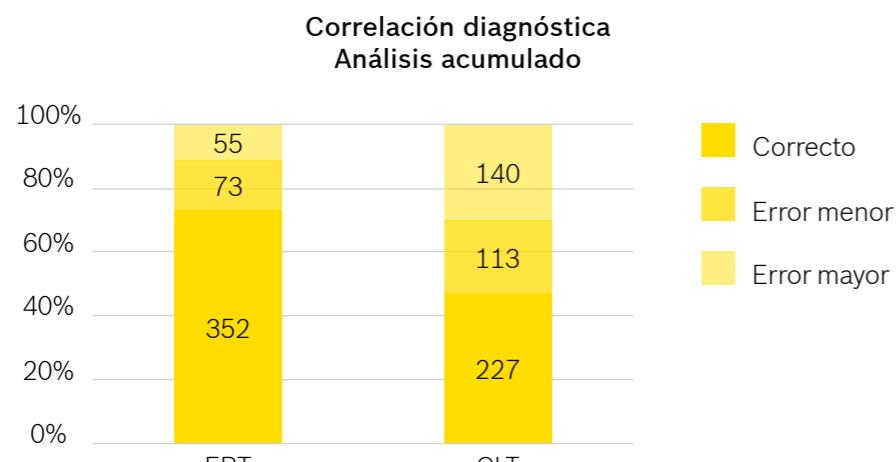
* Traducido y adaptado de Gyawali y Patel (9).

Figura 1. Comparación de la manometría convencional y la manometría de alta resolución (topografía de presión esofágica)



Comparación gráfica del sistema convencional (derecha) y el sistema de alta resolución (izquierda). Adaptado y traducido de Rice y Shay (36).

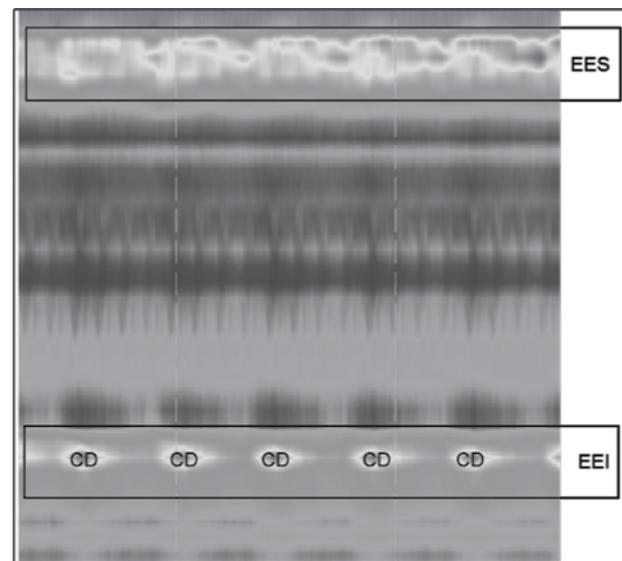
Figura 2. Resultados de análisis de correlación diagnóstica



Probabilidad de diagnóstico incorrecto 3.4 mayor con trazos convencionales IC 2.4 - 5, p<0.001

Comparación de resultados de análisis de trazos individuales. EPT: topografía de presión esofágica; CLT: Manometría convencional (8).

Figura 3. Marcas clínicas en reposo



Mediciones de referencia en reposo, EES: Esfínter Esofágico Superior; EEI: Esfínter Esofágico Inferior; CD: crura diafrágmática.

Figuras 4 A-D. Métricas evaluadas en la clasificación de Chicago

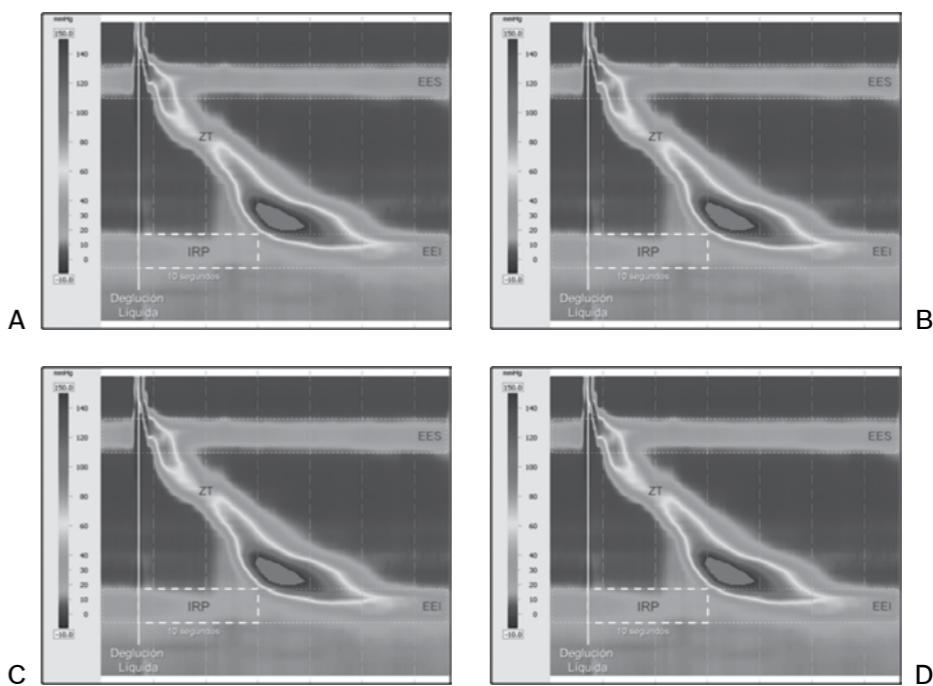


Ilustración de las métricas empleadas en la clasificación de Chicago. A. IRP: Integral de presión de relajación (Integrated Relaxation Pressure); B. Latencia distal y Punto de Desaceleración Contráctil (PDC); C. DCI: Integral de contracción distal; D. Contorno peristáltico y patrón de presurización. ZT: Zona de transición de esófago proximal a distal.

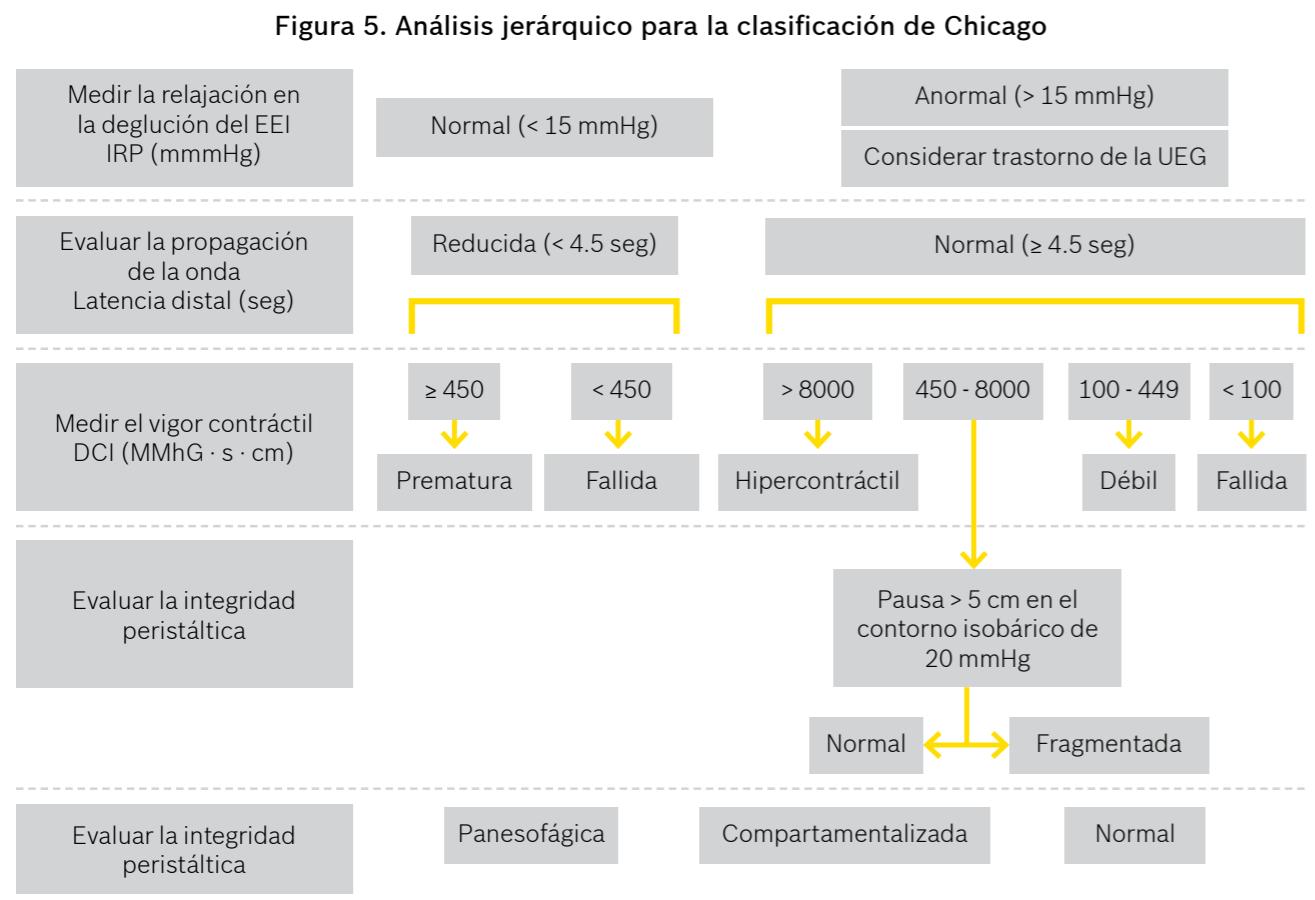
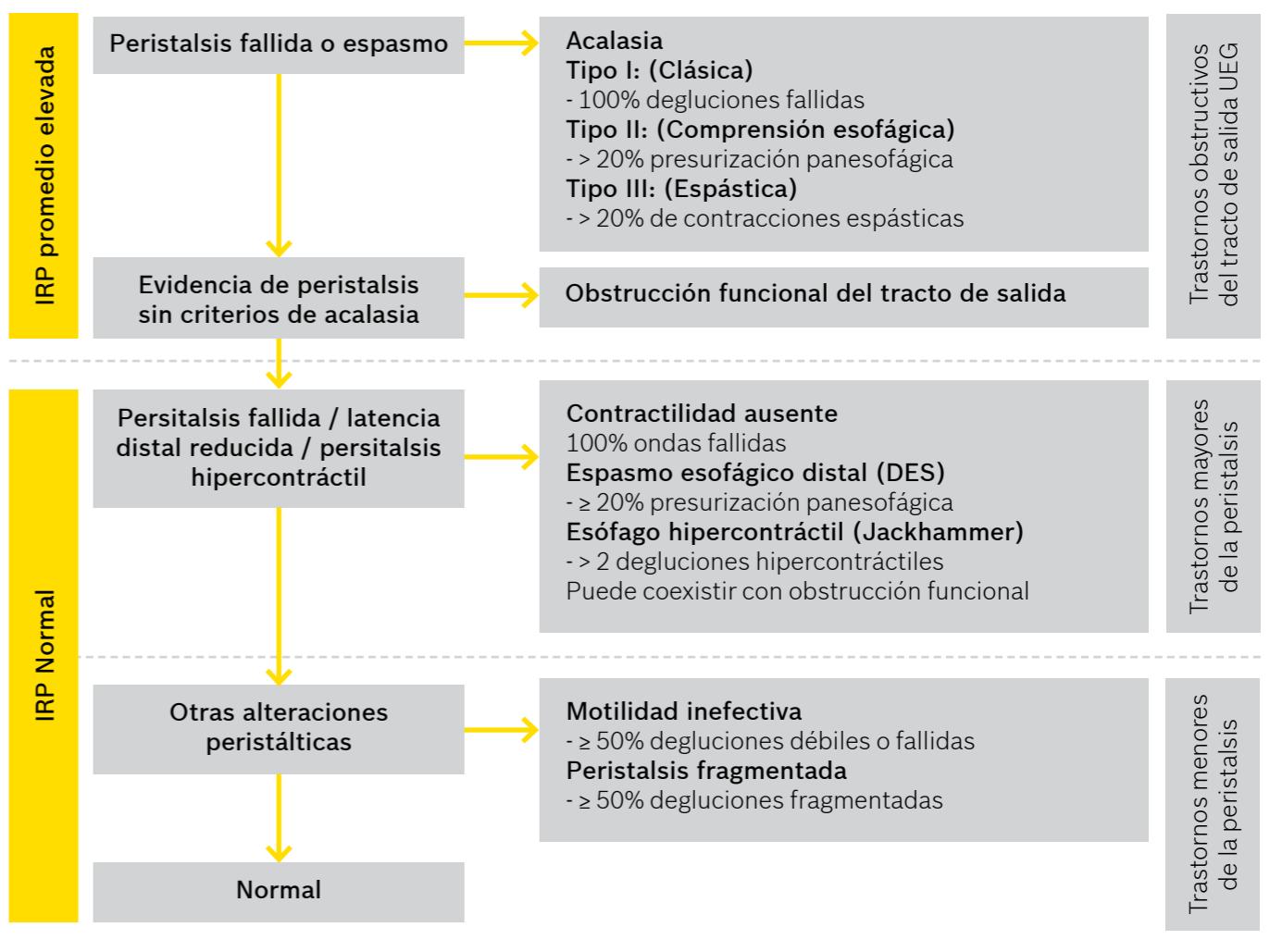


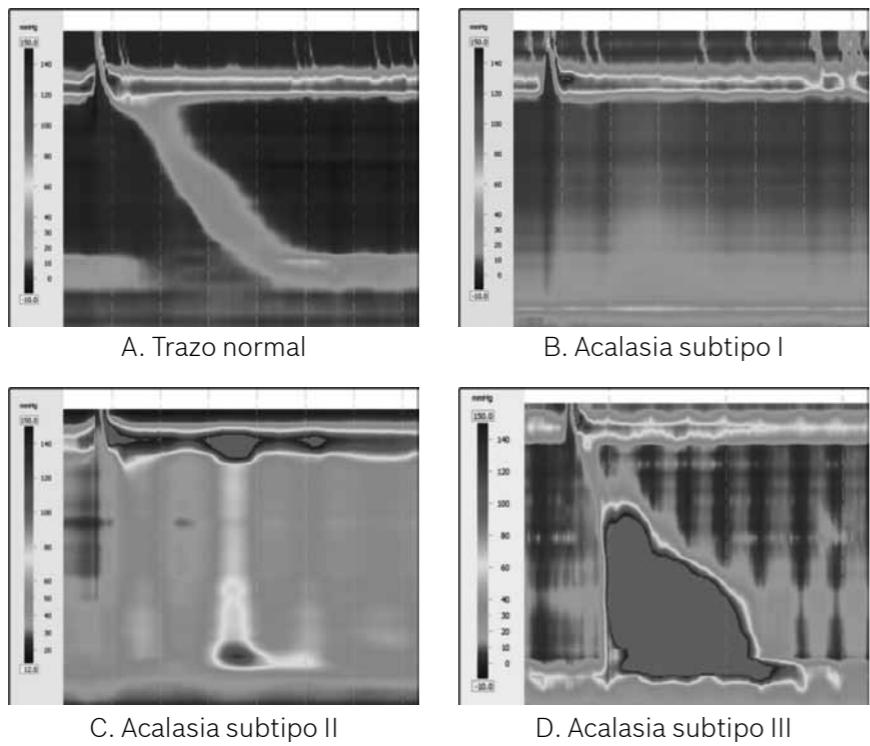
Diagrama de flujo jerárquico para el análisis de cada una de las degluciones (adaptado de Carlson, Ravi, Kahrilas et al.) (8).

Figura 6. Interpretación esquemática de los trastornos motores en la clasificación de Chicago



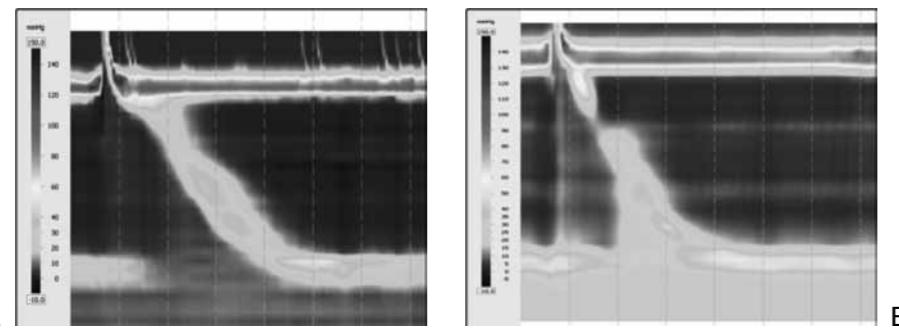
Clasificación esquemática de los trastornos motores en la clasificación de Chicago v3.0 (adaptado de Kahrilas, Bredenoord, Fox et al.) (11).

Figura 7. Subtipos de acalasia (I, II y III) en relación con un trazo normal



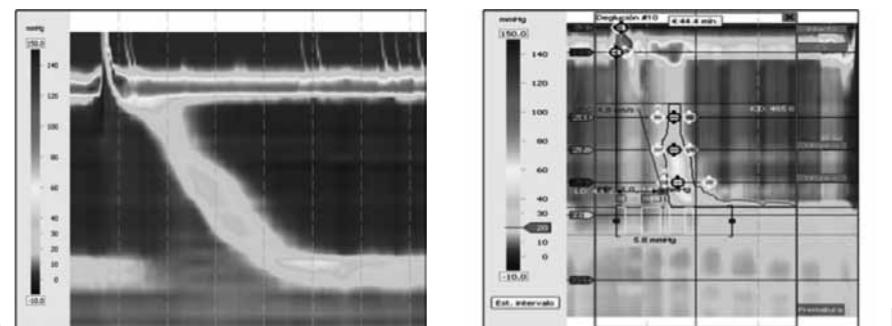
Trazos representativos de los subtipos de acalasia (B – D) en relación con un trazo normal (A).

Figura 8. Obstrucción funcional al tracto de salida



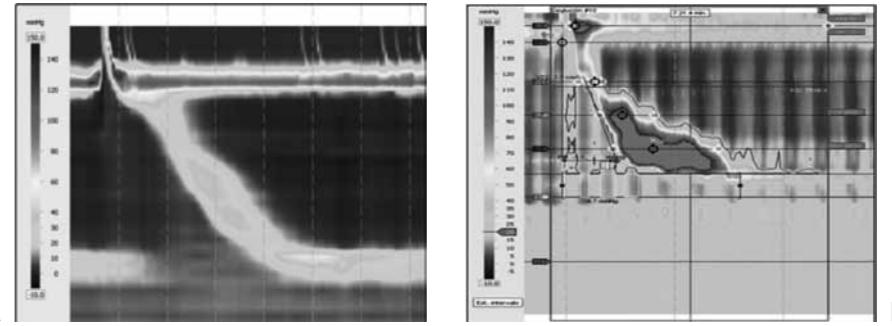
Imágenes que permiten la comparación entre una deglución normal (A) y una deglución con obstrucción del tracto de salida esofágico (B). Nótese que la peristalsis se encuentra relativamente preservada, pero la relajación es subóptima.

Figura 9. Espasmo esofágico distal



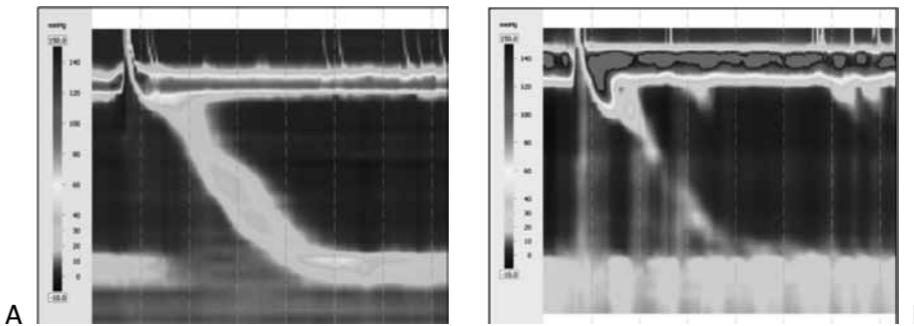
Comparación entre una deglución normal (A) y una deglución con una contracción prematura (B, latencia distal:4.1 seg).

Figura 10. Esófago hipercontráctil (martillo neumático)

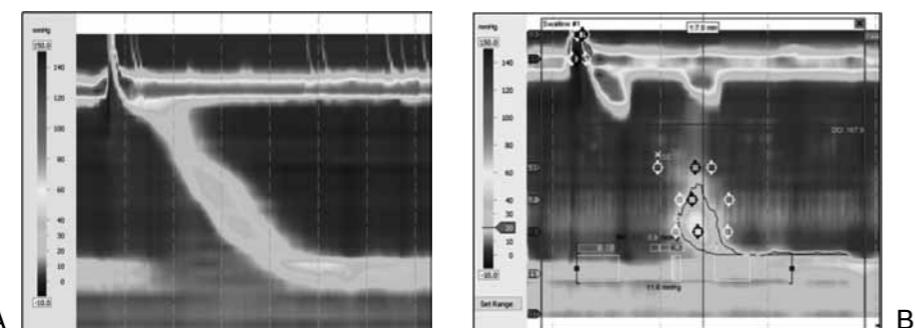


Comparación entre una deglución normal (A) y una deglución con contracciones de gran amplitud y repetitivas (B).

Figura 11. Peristaltismo ausente



Comparación entre una deglución normal (A) y una deglución con una onda peristáltica ausente en presencia de relajación de la UEG (B).

Figura 12. Motilidad inefectiva/fragmentada

Comparación entre una deglución normal (A) y una deglución con peristaltismo no continuo, observando contracción inefectiva en el tercio medio del esófago. Nótese la pérdida de la continuidad de la onda tras avanzar sobre la zona de transición (B).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conklin JL. Evaluation of Esophageal Motor Function With High-resolution Manometry. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:281-94.
2. Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. *Am J Physiol* 1991; 261:G677-84.
3. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2720-30.
4. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut* 2008;57:405-23.
5. Ghoshal UC. Chicago classification of high-resolution esophageal manometry: is old the gold or is new better? *Indian J Gastroenterol* 2014;33:102-3.
6. Grubel C, Hiscock R, Hebbard G. Value of spatiotemporal representation of manometric data. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:525-30.
7. Soudagar AS, Sayuk GS, Gyawali CP. Learners favour high resolution oesophageal manometry with better diagnostic accuracy over conventional line tracings. *Gut* 2012;61:798-803.
8. Carlson DA, Ravi K, Kahrilas PJ, et al. Diagnosis of Esophageal Motility Disorders: Esophageal Pressure Topography vs. Conventional Line Tracing. *Am J Gastroenterol* 2015;110:967-77; quiz 78.
9. Gyawali CP, Patel A. Esophageal motor function: technical aspects of manometry. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014;24:527-43.
10. Gyawali CP. Making the most of imperfect high-resolution manometry studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1015-6.
11. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:160-74.
12. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:G878-85.
13. Ortiz V, Poppele G, Alonso N, Castellano C, Garrigues V. Evaluation of esophagogastric junction relaxation by 4-second Integrated Relaxation Pressure in achalasia using High Resolution Manometry with water-perfused catheters. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1551-6.
14. Roman S, Lin Z, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Distal contraction latency: a measure of propagation velocity optimized for esophageal pressure topography studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:443-51.
15. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G988-97.
16. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. The spectrum of achalasia: lessons from studies of pathophysiology and high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2013;145:954-65.
17. Scherer JR, Kwiatek MA, Soper NJ, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2219-25.
18. Krishnan K, Lin CY, Keswani R, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Komanduri S. Endoscopic ultrasound as an adjunctive evaluation in patients with esophageal motor disorders subtyped by high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1172-8.
19. De Schepper HU, Ponds FA, Oors JM, Smout AJ, Bredenoord AJ. Distal esophageal spasm and the Chicago classification: is timing everything? *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:260-5.
20. Roman S, Kahrilas PJ. Distal esophageal spasm. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:328-33.
21. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001;49:145-51.
22. Pandolfino JE, Roman S, Carlson D, et al. Distal esophageal spasm in high-resolution esophageal pressure topography: defining clinical phenotypes. *Gastroenterology* 2011;141:469-75.
23. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24 Suppl 1:57-65.
24. Roman S, Tutuian R. Esophageal hypertensive peristaltic disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24 Suppl 1:32-9.
25. Jia Y, Arenas J, Hejazi RA, Elhanafi S, Saadi M, McCallum RW. Frequency of Jackhammer Esophagus as the Extreme Phenotypes of Esophageal Hypercontractility Based on the New Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:615-8.
26. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol* 2008;103:27-37.
27. Mallet AL, Ropert A, Bouguen G, et al. Prevalence and characteristics of acid gastro-oesophageal reflux disease in Jackhammer oesophagus. *Dig Liver Dis* 2016;48:1136-41.
28. Kandulski A, Fuchs KH, Weigt J, Malfertheiner P. Jackhammer esophagus: high-resolution manometry and therapeutic approach using peroral endoscopic myotomy (POEM). *Dis Esophagus* 2016;29:695-6.
29. Herregods TV, Smout AJ, Ooi JL, Sifrim D, Bredenoord AJ. Jackhammer esophagus: Observations on a European cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2016.
30. Khan MQ, Nizami IY, Khan BJ, Al-Ashgar HI. Lung transplantation triggered "jackhammer esophagus": a case report and review of literature. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:390-4.
31. Abdallah J, Fass R. Progression of Jackhammer Esophagus to Type II Achalasia. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:153-6.
32. Huang L, Pimentel M, Rezaie A. Do Jackhammer contractions lead to achalasia? A longitudinal study. *Neurogastroenterol Motil* 2016.
33. Maradey-Romero C, Gabbard S, Fass R. Treatment of esophageal motility disorders based on the Chicago classification. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014;12:441-55.
34. Cheng L, Cao W, Fiocchi C, Behar J, Biancani P, Harnett KM. Platelet-activating factor and prostaglandin E2 impair esophageal ACh release in experimental esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G418-28.
35. Smout A, Fox M. Weak and absent peristalsis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24 Suppl 1:40-7.
36. Rice TW, Shay SS. A primer of high-resolution esophageal manometry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011;23:181-90.

Acalasia: desde la fisiopatología hasta el tratamiento

Dr. Miguel Morales Arámbula

Hospital Country 2000
Guadalajara, Jalisco, México

El término griego acalasia significa “sin relajación”. La enfermedad fue descrita primero por Sir Thomas Willis en 1674 y formalmente reconocida por el Dr. Hertz en 1915. Es el trastorno motor primario del esófago más frecuente y se caracteriza por ausencia de peristaltismo en el cuerpo esofágico y un EEI que no se relaja tras la deglución. En ocasiones pueden presentarse contracciones espásticas del cuerpo esofágico (acalasia espástica o vigorosa). Puede ser primaria o secundaria a otros procesos. Ocasiona retención de alimentos en la luz del esófago con dilatación progresiva de éste (1).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia es de 0.5-1.6 por 100 000 por año. Afecta ambos sexos con la misma frecuencia, no hay predilección por alguna raza en especial, puede ocurrir a cualquier edad, con un inicio generalmente entre la tercera y quinta década de la vida (2).

FISIOPATOLOGÍA

En etapas tempranas de la acalasia, existe inflamación del plexo mientérico por células T, sin pérdida de células ganglionares. En etapas tardías, ocurre pérdida de células ganglionares mientéricas inhibitorias que contienen óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo, permaneciendo intactas las neuronas excitatorias posganglionares. El resultado es una estimulación colinérgica sin oposición, lo que aumenta la presión del EEI basal y la falla de relajación de éste. Además, la pérdida del gradiente de latencia en el cuerpo esofágico, mediado por óxido nítrico, genera aperistálisis. La causa de esta pérdida selectiva de neuronas inhibitorias no se conoce, pero existe evidencia reciente de una respuesta autoinmune dirigida contra estas neuronas, desencadenada por un agente infeccioso en individuos genéticamente susceptibles (3, 4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La disfagia a sólidos está presente en casi todos los pacientes con acalasia. La disfagia a líquidos se presenta en 66% de los casos y regurgitación entre 60 y 90%. La regurgitación se presenta después de las comidas o al estar en decúbito y generalmente es de comida no digerida. Aparece dolor torácico en 33% de los pacientes y generalmente aparece al comer, lo que provoca que el paciente deje de comer y pierda peso. Otros síntomas son pulmonares e incluyen accesos de tos por broncoaspiración.

DIAGNÓSTICO

El primer paso diagnóstico es descartar lesiones anatómicas por medio de endoscopía o rayos X. En etapas tempranas de la enfermedad, tanto la endoscopía como el esofagograma con bario son normales. En casos avanzados, la endoscopía revela un esófago dilatado con comida retenida y algo de resistencia al paso del endoscopio en la unión esofagogástrica.

En el esofagograma se puede ver una imagen en “pico de pájaro” o “cola de ratón” en la unión gastroesofágica, con un cuerpo esofágico dilatado, en ocasiones con un nivel de aire-líquido, ausencia de burbuja aérea intragástrica, pérdida de peristalsis primaria y vaciamiento esofágico retardado (5).

El diagnóstico de acalasia se confirma por manometría y se define por aperistálisis del cuerpo esofágico y relajación incompleta del EEI durante la deglución. Además, el tono en reposo del EEI está elevado. Recientemente, Pandolfino y colaboradores (6) propusieron nuevos criterios diagnósticos y una nueva clasificación mediante manometría de alta resolución: Tipo I Acalasia clásica, Tipo II Acalasia con compresión o compartimentalización del esófago distal (responde mejor a tratamiento), y Tipo III Acalasia vigorosa. Esta clasificación no es solamente descriptiva, sino que además tiene implica-

ciones de tratamiento y pronóstico. Pacientes con acalasia tipo II tienen el mejor pronóstico, 96% de ellos mejora después de dilataciones neumáticas o cirugía. Los pacientes con acalasia tipo I tienen tasas de respuesta de alrededor de 81%, y los pacientes con acalasia tipo III responden al tratamiento sólo en 66%. Se ha propuesto que la acalasia tipo III es una entidad diferente a los otros dos tipos de acalasia y que no está relacionada con la pérdida de neuronas inhibitorias.

El tiempo promedio entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de acalasia es de aproximadamente 5 años, generalmente causado por una mala interpretación de los síntomas por el médico tratante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La causa más frecuente de pseudoacalasia es la secundaria a cáncer de cardias. Otras causas de acalasia secundaria son linfoma, cáncer pulmonar, enfermedad de Chagas, y posterior a ciertas cirugías como vagotomía o colocación de banda gástrica.

Las características clínicas que indican enfermedad maligna son: menos de 6 meses de duración de los síntomas, inicio de síntomas después de los 60 años de edad, pérdida de peso excesiva, resistencia importante al paso del endoscopio en EEI y una TAC con engrosamiento o asimetría de la pared esofágica o gástrica. La esofagitis eosinofílica se puede presentar con disfagia y ausencia de obstrucción mecánica, pero se puede distinguir fácilmente de la acalasia mediante los hallazgos en la endoscopia y la manometría.

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento restaura la actividad muscular de un esófago denervado en la acalasia, por lo que el tratamiento está dirigido a reducir el gradiente a través del EEI con tres objetivos: aliviar los síntomas, mejorar el vaciamiento esofágico y prevenir el desarrollo de megaesófago. Actualmente, la disruptión del EEI se logra mejor mediante dilataciones neumáticas o con miotomía laparoscópica y menos efectivamente con agentes farmacológicos como inyección de toxina botulínica o bloqueadores de canales del calcio (7).

Los nitratos y los bloqueadores de canales del calcio disminuyen transitoriamente la presión del EEI, mejorando temporalmente la disfagia. La eficacia disminuye con el tiempo y los efectos secundarios son frecuentes. Sólo están indicados para uso temporal y en pacientes que no son candidatos a dilatación neumática o cirugía y en los que no responden o rechazan el uso de toxina botulínica.

El tratamiento endoscópico mediante inyecciones intraesfinterianas de toxina botulínica inhibe la liberación de acetilcolina de los nervios excitadores del EEI produciendo una disminución de su presión en reposo. Sus principales inconvenientes son su costo y que el efecto dura sólo algunos meses, además de algunos reportes que mencionan dificultad de realizar cirugía después de su uso porque se pierde el plano de disección, aumentando el riesgo de perforación. Sus indicaciones son en pacientes con alto riesgo quirúrgico (edad avanzada o comorbilidades) (8, 9).

Las dilataciones neumáticas se realizan con dilatadores graduados de 3, 3.5 y 4 cm de diámetro (Sistema de Balones Rigiflex, Boston Scientific Corp.). Se introducen mediante una guía colocada previamente por endoscopia. Se puede hacer la dilatación con fluoroscopía o bajo visión endoscópica directa. Se consigue una evolución clínica satisfactoria en 90% de los casos, requiriendo más de una dilatación en 15-40% de los pacientes. La complicación más grave es la perforación esofágica, que se presenta entre 2 y 6% de los casos con una mortalidad de 0.2-1%. Otras complicaciones son dolor torácico, formación de hematoma y, a largo plazo, aparición de reflujo gastroesofágico (10).

Estudios recientes han corroborado una mayor efectividad de las dilataciones sobre las inyecciones de toxina botulínica tanto en alivio de síntomas como en la menor necesidad de tratamientos posteriores (11). Otros estudios sugieren que la dilatación neumática produce muy buenos resultados a largo plazo en pacientes mayores de 50 o 60 años (12).

El tratamiento quirúrgico está basado en la cardiomiomiotomía, descrita por primera vez por Ernest Heller en 1914. En los últimos años, la operación más popular es la miotomía anterior por laparoscopía promovida por Pellegrini y colaboradores en 1992; que tiene los mismos resultados que la cirugía abierta o por abordaje torácico, con menos morbilidad. Por el riesgo de producir reflujo se realiza en el mismo procedimiento una funduplicatura parcial (anterior Dor, o posterior Toupet) (13).

La cirugía ofrece buenos resultados en 90% de los casos a 3 años. A 10 años, 18% requiere dilataciones neumáticas y 5-10% requiere una nueva cirugía (nueva miotomía o esofagectomía). Pacientes menores de 40 años con altas presiones del EEI son los mejores candidatos a cirugía (11). La perforación esofágica se reporta en 7-15% de los casos, con una mortalidad de 0.1%. El reflujo aparece a largo plazo en un 18% de los pacientes (14).

En un estudio de la Cleveland Clinic que compara dilataciones neumáticas con miotomía laparoscópica, la efectividad de ambos tratamientos es similar a 6 meses (96 vs. 98%); pero a los 6 años los pacientes libres de síntomas fueron 44% para dilataciones vs. 57% para cirugía (15). Un estudio multicéntrico aleatorizado y prospectivo de 5 países europeos, que incluyeron 95 pacientes con dilataciones y 106 pacientes con miotomía quirúrgica, demostró una eficacia similar a 2 años de 89 vs. 92% y a 5 años de 82 y 84%, respectivamente (16). En fechas recientes, un estudio multicéntrico canadiense no demostró diferencias en mejoría de síntomas y calidad de vida después de dilataciones neumáticas comparadas con miotomía quirúrgica a un año y a cinco años del procedimiento (17).

Las guías de manejo de acalasia del Colegio Americano de Gastroenterología indican que a los pacientes con bajo riesgo se debe ofrecer un tratamiento definitivo con cirugía o dilataciones neumáticas. La miotomía laparoscópica es un tratamiento más efectivo en pacientes jóvenes, especialmente

hombres. Las inyecciones de botox pueden considerarse como la primera línea de tratamiento en pacientes ancianos o con comorbilidades, las dilataciones neumáticas graduadas pueden ser una alternativa razonable en este grupo de pacientes (18).

Novedosos tratamientos reportados son el utilizar prótesis expandibles plásticas removibles, con un éxito a 10 años de 83% (19). La Miotomía Endoscópica Peroral (POEM) ha demostrado ser un procedimiento mínimamente invasivo con similar efectividad a la miotomía quirúrgica en pacientes con acalasia (20, 21, 22).

ACALASIA PRIMARIA Y CÁNCER

Varios reportes indican un riesgo aumentado para carcinoma epidermoide de esófago en pacientes con acalasia primaria. El riesgo de cáncer es de 1% a 5 años, 4% a 10 años y 10% después de 20 años del diagnóstico. Incluso un grupo de investigadores holandeses sugiere vigilancia endoscópica cada 3 años en pacientes de alto riesgo: hombres mayores de 60 años con tabaquismo y alcoholismo positivo (23).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz de León A, Pérez de la Serna J, Sevilla manilla MC. Trastornos motores esofágicos primarios. En: Trastornos Motores del Aparato Digestivo. Díaz-Rubio M, Rey E. Editores. Editorial Médica Panamericana 2^a. edición. Madrid 2007.
2. Richter E, Boeckxstaens GE. Management of Achalasia. Gut. 2011;60(6):869-876.
3. Facco M, Brun P, Baesso I, y col. T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show a skewed TCR repertoire and react to HSV-1 antigens. Am J Gastroenterol 2008;103:1598-1609.
4. Furuzawa-Carballeda J, Torres-Landa S, Valdovinos MA, et al. New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. World J Gastroenterol 2016;22(35):7892-7907.
5. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Esofageal Neuromuscular Function and Motility Disorders. En: Selsinger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Ninth Edition. Feldman M., Friedman LS and Brandt LJ. Ed. W.B. Saunders-Elsevier Company. Philadelphia. 2010.
6. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, y col. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. Gastroenterology 2008;135:1526-33.
7. Vela MF, Richter JE. Management of achalasia at a tertiary center-a complicated disease. Gastroenterology 2003;124:S1635.
8. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, y col. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictor of response. Gastroenterology 1996;110:1410-15.
9. Pasricha PJ, Ravich WJ, y col Treatment of achalasia with intraspincteric injection of botulinum toxin. A pilot trial. Ann Int Med 1994;121:590-591.
10. Hulselmans M, Vanuytsel T, Degreef T, y col. Long-term outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:30-5.
11. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, y col. Endoscopic and surgical treatment for achalasia. A systemic review and meta-analysis. Ann Surg 2009;249:45-57.
12. Vaezi MF, Richter JE. Diagnosis and management of achalasia. Am J Gastroenterol. 1999;94:3406-3412.
13. Pellegrini C, Wetter LA, Patti M, y col. Thoracoscopic esophagomyotomy. Initial experience with a new approach for achalasia. Ann Surg 1992;216:291-6.

14. Richards W, Torquati A, Holzman M, y col. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. Ann Surg 2004;240:405-15.
15. Vela M, Richter JE, Khandwala E, y col. The long-term efficacy of pneumatic dilation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:580-7.
16. Boeckxstaens GE, Annese V, Bruley des Varannes S, y col. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. N Engl J Med 2011;364:1807-1816.
17. Chrystoja CC, Darling GE, Diamant Ne, et al. Achalasia-Specific Quality of life after pneumatic dilation or laparoscopic Heller myotomy with partial fundoplication: A multicenter, randomized clinical trial. Am J Gastroenterol 2016;111:1536-1545.
18. Vaezi MF , Pandolfi no JE , Vela MF . ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia . Am J Gastroenterol 2013;108:238-49.
19. Cheng YS, Ma F, Li YD, et al. Temporary self-expanding metallic stents for achalasia: a prospective study with a long-term follow-up. World J Gastroenterol 2010;16: 5111-5117.
20. Pasricha PJ, Hawart R, Ahmed I, y coll. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental aproach for the treatment of achalasia. Endoscopy 2007;39:761-764.
21. Von Rentein D, Inohue H, y col. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia. Am J Gastroenterol 2012;107(3):411-417.
22. Inoue H, Sato H, Ikeda H, et al. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. J Am Coll Surg 2015;221:256-264.
23. Zaninotto G, Rizzetto C, Zambon P, et al. Long-term outcome and risk of oesophageal cáncer after surgery for achalasia. Br J Surg. 2008;95:1488-1494.

Cómo evaluar al paciente con disfagia orofaríngea

Dra. Mónica R. Zavala Solares

Unidad de Motilidad Gastrointestinal
Servicio de Gastroenterología
Hospital General de México
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La disfagia, de acuerdo con Longemann, se define como la “dificultad de transportar alimento de la boca al estómago” (1, 2). La disfagia se divide en orofaríngea y esofágica. Disfagia orofaríngea (DO) es una condición médica seria que puede originar desnutrición, deshidratación y neumonía por aspiración. A menudo, la DO es subdiagnosticada en poblaciones vulnerables. Los médicos deben tener presentes las patologías que están asociadas con la DO para buscar intencionadamente su presencia.

FISIOPATOLOGÍA

La DO afecta a más de 16 millones de personas en Estados Unidos y más de 40 millones de personas en Europa. La prevalencia de DO posterior a una enfermedad vascular cerebral se ha reportado de 30 a 65% (7). Recientemente, una revisión reportó una prevalencia de DO de 8.1 a 80% en pacientes posterior a una enfermedad vascular cerebral, 11-60% en enfermedad de Parkinson, 91% en pacientes ancianos con neumonía adquirida en la comunidad y de 30% en pacientes con trauma craneal (6).

La edad desempeña un papel crucial en la disfunción del esfínter esofágico superior con una disminución importante en su apertura (8). Cuando esta alteración se asocia a una patología, generalmente ocurre posterior a enfermedad vascular cerebral, terapia de radiación y posterior a secuelas de reanimación cardiaca (8).

Los adultos mayores son una población vulnerable en quienes se deben buscar signos y síntomas de esta patología. Una fase oral prolongada, disminución de la fuerza y presión lingual, retardo en desencadenar el reflejo deglutorio, retardo en el cierre de vestíbulo laríngeo y mayor residuo faríngeo son hallazgos generalmente presentes en adultos mayores (8).

En este capítulo se abordará de forma práctica la evaluación de un paciente que presenta (o se tiene la sospecha) de DO. Las pruebas de escrutinio son utilizadas para identificar una serie de síntomas y signos con probabilidad de alteración de la deglución que no había sido identificada con anterioridad. Por otro lado, las pruebas diagnósticas sirven para comprobar la presencia, localización y gravedad de esta alteración (8).

EVALUACIÓN CLÍNICA

Es indispensable contar con una historia clínica completa y enfatizar en la búsqueda de antecedentes de importancia para DO como son las neumonías y pérdida de peso. Al interrogar al paciente se valora su estado cognitivo y/o compromiso neurológico (9).

La deglución debe ser segura y eficaz.

- Deglución segura: ingesta de calorías y agua sin complicaciones respiratorias.

- Deglución eficaz: ingesta de calorías y agua para mantenerse nutrido e hidratado.

Por tanto, se deben buscar datos que modifiquen estas características de una deglución normal. Los principales síntomas que los pacientes con DO refieren son: “sensación de ahogo” (sobre todo al ingerir líquidos), dificultad para “pasar” los alimentos, sensación de alimento “atorado” en región del cuello (10).

Los signos principales durante o después de ingerir alimentos o líquidos en DO son: tos al comer, carraspeo, voz húmeda y son los que pretendemos detectar intencionadamente en su revisión.

En la DO pueden encontrarse afectadas las fases preparatoria/oral, faríngeas o esofágicas cervicales, mejor conocidas como fases de la deglución. Las fases de la deglución se detallan en la tabla 1.

Durante la exploración física se valora la cavidad oral, labios, dientes, lengua y orofaringe. Particularmente en DO es importante la evaluación de los pares craneales (9).

Tabla 1. Fases de la deglución

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

Modificado de Zavala-Solares M. Abordaje diagnóstico de la disfagia orofaríngea.
En: Remes Troche JM, Coss Adame E, Bosques Padilla FJ, Icaza Chávez ME editores.
Episodio IV. Trastornos funcionales digestivos y enfermedades gastroduodenales. México:
Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C.; 2015: 28-33

ESCRUTINIO

La detección oportuna y confiable en población de riesgo es la mejor medida para su diagnóstico oportuno (9). Las herramientas para el escrutinio deben ser válidas, confiables y factibles. Existen diferentes herramientas para valorar la deglución. Las herramientas para escrutinio en disfagia han sido realizadas en grupos heterogéneos y en diferentes poblaciones. En la literatura no existe un consenso sobre cuál es la mejor herramienta para valorar DO (9, 11).

Cuestionarios auto-administrables

Los cuestionarios auto-administrables son herramientas de escrutinio al aplicarse a pacientes con DO. Como todo cuestionario, requieren validación en la población que se pretende aplicar. Existen diversos cuestionarios para escrutinio de DO, algunos de ellos para patologías específicas (12). El cuestionario EAT-10[13] es un cuestionario validado al castellano, rápido y fácil de aplicar, que no contiene subescalas ni análogos visuales, y por tanto, se apoya su uso en poblaciones con padecimientos neurológicos progresivos en quienes se espera un deterioro cognitivo (12-14). Es un cuestionario de 10 preguntas, se considera positivo para disfagia un puntaje igual o mayor a 4 puntos. Valora el compromiso clínico y el impacto social de la disfagia en la vida del paciente. Este cuestionario no valora la calidad de vida en el paciente con disfagia orofaríngea.

Valoración de la deglución en consulta o en la cama del paciente

La evaluación en consulta o en la cama del paciente es clínica y metodológica, con énfasis en buscar intencionadamente alteraciones en el momento de la deglución del paciente (12).

Dentro de las pruebas que existen reportadas en la literatura con una especificidad y sensibilidad variable, se encuentran: pruebas que utilizan degluciones con agua (con y sin evaluar la disminución de saturación de oxígeno basal) y pruebas que utilizan diferentes viscosidades o texturas (con y sin evaluar la desaturación de oxígeno). El objetivo principal es identificar a los pacientes en riesgo de presentar DO o corroborar clínicamente el motivo de consulta. Esta prueba es el primer paso para tomar decisiones en pacientes con una prueba positiva para DO o quienes ameritan mayor abordaje diagnóstico (9).

Una de las pruebas más completas es la *prueba de volumen-viscosidad* (WT, por sus siglas en inglés) (17). Como su nombre lo dice, esta prueba valora la deglución de 5, 10 y 20 ml con las consistencias néctar, líquido y pudín (sistématicamente en ese orden). Valora: alteración en la seguridad manifestada como carraspera, cambio de voz, voz húmeda y/o disminución en la saturación de oxígeno basal $\geq 3\%$; alteración en la eficacia manifestada como múltiples degluciones del bolo proporcionado (fraccionamiento del bolo) ocasionado por residuo. Esta prueba no incluye la deglución de sólidos.

Videofluoroscopía de la deglución (VFS)

Es el estudio diagnóstico considerado de forma tradicional como el estándar de oro para DO (8, 18). Detecta y cuantifica anomalías en la fase oral, faríngea y/o esofágica superior (anatómicas o en función). Valora: seguridad y eficacia de las degluciones, identifica alteraciones de la deglución por medio de signos propios de este estudio diagnóstico: presencia de aspiraciones-penetraciones (con diferentes escalas, siendo posible una variable objetiva), movimiento hioideo, tiempos y configuración de la vía aéreo-digestiva durante la deglución (8, 9). Requiere personal entrenado en evaluar estudios de deglución y contar con fluoroscopía mientras se proporcionan degluciones con material de contraste (bario o contraste hidrosoluble) valorando diferentes volúmenes. Las proyecciones filmadas en video (de las imágenes en fluoroscopía) son tomadas en posición lateral y anterior-posterior con al menos 25 cuadros/segundo (8).

Aproximadamente 40% de los adultos mayores con DO presentan aspiraciones en la fase faríngea de la deglución y un tercio de ellos presenta aspiraciones silentes (sin tos). Estas alteraciones de la deglución en dicha población generalmente ocurren por un retraso en el cierre del vestíbulo laríngeo. La presencia de residuo oral y/o faríngeo (material que permanece en estas regiones tras la deglución) se debe a una disminución de la propulsión lingual y movimiento hioideo (3).

Este estudio ofrece la ventaja de proporcionar información para las opciones terapéuticas (5, 8):

- Pacientes con alteraciones que logran ser compensadas con modificaciones de la textura del bolo, es decir, espesando o evitando la consistencia que muestra signos de alteración durante el estudio.

- Pacientes que compensan las alteraciones de su deglución con alguna maniobra o posición que es filmada durante el estudio para demostrar la mejoría de los signos de esa deglución. Existen diferentes maniobras, ejercicios y posturas como las de Shaker, Mendelsohn, barbilla-pecho, supraglóticas, entre otras.

- Pacientes con aspiraciones severas que no son compensadas con maniobras posturales ni modificaciones en textura del bolo que deben ser nutritivos por sonda naso-enteral o gastrostomía (de acuerdo con el tiempo que se espera persista esta alteración de la deglución).

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

Por medio de este estudio se pueden detectar alteraciones en la mucosa, valorar la fase faríngea de la deglución, la presencia de residuo en vallécula y senos piriformes, el movimiento de las cuerdas vocales y el cierre de éstas y provee de forma indirecta la evidencia de aspiración (18). También es considerado un estudio que proporciona información terapéutica por las razones descritas para *videofluoroscopía de la deglución*.

Las ventajas que tiene sobre la VFS son: se puede realizar con un equipo portátil (facilita la realización en la cama del paciente, terapia intensiva), no necesita agregar bario ni contraste hidrosoluble, no proporciona radiación, permite realizar una retroalimentación mientras el paciente observa lo que ocurre cuando deglute o qué maniobra necesita realizar para compensar esa deglución. Es un estudio que requiere cooperación del paciente, generalmente los adultos mayores lo toleran y cooperan para su realización siendo variable en la población pediátrica. Requiere personal entrenado y el equipo no está disponible en todos los centros hospitalarios (2).

La evaluación con FEES incluye:

- Valoración preliminar de la anatomía previo a la deglución: presencia de secreciones en hipofaringe y laringe, contracción faríngea, movimiento de cuerdas vocales, elevación laríngea, indirectamente la retroflexión epiglótica.

- Evaluación de deglución con diferentes texturas y volúmenes para observar directamente la seguridad y eficacia de la deglución (penetraciones, aspiraciones, residuo).

Manometría del esfínter esofágico superior

La manometría del esfínter esofágico superior (EES) es un estudio complementario, mas no diagnóstico, en DO. Las principales alteraciones que se pueden detectar con esta tecnología en el EES son: incremento/disminución de presión, alteración en la relajación, presión residual y presión intrabolo. El EES cuenta con los retos de ser una estructura asimétrica y su rápida contracción. Actualmente, con la manometría de alta resolución se ha incrementado la fidelidad del registro por su registro circunferencial y su frecuencia de respuesta (en el caso de catéteres de estado sólido) (19). Es importante definir la diferencia entre relajación y apertura del EES. La relajación del EES es un término fisiológico. Es la desa-

parición del tono neuromuscular del EES, por tanto, con una caída de presión hasta determinaciones sub-atmosféricas, en condiciones normales. En cambio, la apertura del EES valorada por VFS es un término anatómico (20).

Otras pruebas complementarias

La presión y fuerza lingual son importantes para una deglución eficaz y recientemente se le ha dado valor en cuanto a su evaluación y rehabilitación. Se puede evaluar con dispositivos que se colocan sobre el dorso lingual con sensores. Estos sensores registran las regiones donde el dorso de la lengua hace contacto con el paladar y de esta forma se otor-

ga la rehabilitación mostrando al paciente la forma correcta de hacer la propulsión lingual poniendo en contacto todos los sensores al deglutir. Los protocolos de fortalecimiento lingual que estimulan la máxima presión isométrica lingual han demostrado cambios positivos en la función de la deglución (4, 21, 22).

Existen otros estudios como el ultrasonido (US) del hioídes, gammagrafía de la deglución, Endoflip, imagen por resonancia magnética ultrarrápida, acelerometría de la deglución, que aún se consideran estudios de investigación y no forman hasta el momento parte de la práctica clínica habitual (10).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. 2nd ed. Austin, Tex.: PRO-ED; 1998.
2. Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. Postgrad Med J 2006;82:383-391.
3. Rofes L, Arreola V, Romea M, Palomera E, Almirall J, Cabré M, et al. Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia in the frail elderly. Neurogastroenterol Motil 2010;22:851-858, e230.
4. O'Horo JC, Rogus-Pulia N, García-Arguello L, Robbins J, Safdar N. Bedside diagnosis of dysphagia: a systematic review. J Hosp Med 2015;10:256-265.
5. Rofes L, Arreola V, Almirall J, Cabré M, Campins L, García-Peris P, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal Dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. Gastroenterol Res Pract 2011.
6. Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, Speyer R. A Systematic Review of the Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Stroke, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, Head Injury, and Pneumonia. Dysphagia 2016;31:434-441.
7. Edmaston J, Connor LT, Loehr L, Nassief A. Validation of a dysphagia screening tool in acute stroke patients. Am J Crit Care 2010;19:357-364.
8. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, Clave P, Hamdy S, Heppner HJ, et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons - from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. Clin Interv Aging 2016;11:189-208.
9. Speyer R. Oropharyngeal dysphagia: screening and assessment. Otolaryngol Clin North Am 2013; 46:989-1008.
10. Zavala-Solares M. Abordaje diagnóstico de la disfagia orofaríngea. In: Episodio IV. Trastornos funcionales digestivos y enfermedades gastroduodenales. Edited by Clave E. Ciudad de México: Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C.; 2015:28-33.
11. Etges CL, Scheeren B, Gomes E, Barbosa Lde R. Screening tools for dysphagia: a systematic review. Codas 2014;26:343-349.
12. Keage M, Delatycki M, Corben L, Vogel A. A systematic review of self-reported swallowing assessments in progressive neurological disorders. Dysphagia 2015;30:27-46.
13. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). Ann Otol Rhinol Laryngol 2008;117:919-924.
14. Burgos R, Sarto B, Segurola H, Romagosa A, Puiggros C, Vazquez C, et al. [Translation and validation of the Spanish version of the EAT-10 (Eating Assessment Tool-10) for the screening of dysphagia]. Nutr Hosp 2012;27:2048-2054.
15. Martino R, Silver F, Teasell R, Bayley M, Nicholson G, Streiner DL, et al. The Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TOR-B SST): development and validation of a dysphagia screening tool for patients with stroke. Stroke 2009;40:555-561.
16. Lim SH, Lieu PK, Phua SY, Seshadri R, Venkatasubramanian N, Lee SH, et al. Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. Dysphagia 2001;16:1-6.
17. Clave P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. Clin Nutr 2008;27:806-815.
18. Cook IJ. Oropharyngeal dysphagia. Gastroenterol Clin North Am 2009;38:411-431.
19. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Kahrilas PJ. Deglutitive upper esophageal sphincter relaxation: a study of 75 volunteer subjects using solid-state high-resolution manometry. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006;291:G525-531.
20. Clave P, Arreola V, Velasco M, Quer M, Castellvi JM, Almirall J, et al. [Diagnosis and treatment of functional oropharyngeal dysphagia. Features of interest to the digestive surgeon]. Cir Esp 2007;82:62-76.
21. Robbins J, Gangnon RE, Theis SM, Kays SA, Hewitt AL, Hind JA. The effects of lingual exercise on swallowing in older adults. J Am Geriatr Soc 2005;53:1483-1489.
22. Clark HM, O'Brien K, Calleja A, Corrie SN. Effects of directional exercise on lingual strength. J Speech Lang Hear Res 2009;52:1034-1047.

Dispepsia funcional: ¿duele o no se mueve?

Dr. Ángel Ricardo Flores Rendón¹ y Dra. Natalia Cañez Morales²

¹Departamento de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del
Estado y Municipios de Baja California (ISSSTECA), Hospital Mexicali
Mexicali, Baja California, México

²Unidad Regional de Gastroenterología y Endoscopía Avanzada, Gastro Medical
Mexicali, Baja California, México

INTRODUCCIÓN

La dispepsia funcional es un conjunto de síntomas del tubo digestivo alto que generan malestar al individuo, la prevalencia global de esta patología va de 5 a 11% de la población (1) y tiende a la cronicidad, puesto que estudios de seguimiento han demostrado que una gran parte de los pacientes que debutan con este síndrome permanecen con síntomas o sufren recaídas en los siguientes años. Se calcula que aproximadamente 10 a 40% de la población ha sufrido de dispepsia en algún momento de su vida, la prevalencia de la dispepsia ha sido poco estudiada en nuestro país, reportándose prevalencias que van desde 4% de la población hasta 28% (2) y utilizando los criterios de Roma III se reporta que hasta 68% de los individuos con molestias del tubo digestivo alto cumple con algún subtipo de dispepsia (3).

Se calcula que aproximadamente 40% de los pacientes con dispepsia acudirá al médico (diferentes niveles de atención) y ésta tiene un impacto deletéreo sobre las actividades cotidianas como trabajar o ir a la escuela (4) e incluso sobre la calidad de vida en aquellos con dispepsia moderada-grave en comparación con los controles sanos (5).

SINTOMATOLOGÍA DE LA DISPEPSIA

Los síntomas de la dispepsia funcional son múltiples, siendo los más característicos el dolor o ardor epigástrico, la saciedad temprana, la sensación de llenura postprandial, y otros reportados como la náusea, vómito, eructos y distensión abdominal superior. Es de vital importancia saber reconocer los síntomas y evaluar su intensidad para poder entender lo que adolece el paciente. Basado en esto, el grupo de la Universidad de Leuven desarrolló una serie de pictogramas que mejoran la evaluación de los síntomas por sus médicos (6).

SÍNTOMAS DE LA DISPEPSIA: SUS BASES FISIOPATOLÓGICAS

Existen múltiples aspectos fisiopatológicos en la dispepsia funcional y son motivo de debate (7). Es importante conocer estos mecanismos que pueden llegar a traducir el trasfondo de los síntomas, aunque es importante saber que en algunas ocasiones se han reportado resultados contradictorios o los síntomas pueden ser explicados por dos o más factores y no siempre existirá una correlación:

a. **Vaciamiento gástrico retardado:** se observa en 20-30% de los pacientes con dispepsia, sin embargo, una pequeña proporción (5%) tiene vaciamiento acelerado, sin observarse diferencia entre los subgrupos de dispepsia (dolor epigástrico o malestar postprandial o ambos, p= 0.39) (8). Síntomas como la llenura postprandial se asocia de manera independiente con el vaciamiento gástrico retardado, sin embargo, su asociación es débil OR 1.98 (1.02-3.86 95%IC, p= 0.04) (9).

b. **Falta de acomodación gástrica:** la acomodación gástrica es un reflejo vagal o respuesta que permite al fundus gástrico relajarse con algunos alimentos y resulta en la sensación de saciedad, algunos estudios han demostrado que la falta de acomodamiento gástrico se asocia a síntomas como la saciedad temprana. Este aspecto fisiopatológico se puede ver en 47% de los pacientes con dispepsia funcional (10, 11).

c. **Hipersensibilidad gástrica/ duodenal a la tensión y al ácido:** ha sido reportada como un componente importante en el síndrome de dolor epigástrico asociado al dolor, pérdida de peso y eructos, sin embargo, evidencia reciente con barómetro y estudios de vaciamiento gástrico han demostrado que la hipersensibilidad en ayuno y

postprandial es más frecuente en los pacientes con síndrome de malestar postprandial que en el síndrome de dolor epigástrico (37 vs. 9%, ANOVA $p<0.001$) (12). La perfusión con una sustancia ácida en voluntarios sanos en el duodeno induce síntomas dispépticos e hipomotilidad antral generando distensión ($p<0.001$) y saciedad ($p<0.007$) en comparación con la infusión con solución salina (13).

d. Ansiedad y depresión: estudios recientes han demostrado que la ansiedad aguda altera la acomodación gástrica medida como el promedio en el incremento del volumen después de una comida en una hora. Se ha observado una interacción significativa entre el trastorno de ansiedad y alteraciones en la acomodación (14). La asociación entre la DF y trastornos psiquiátricos, en particular ansiedad, depresión y neurosis, es frecuente (15). Recientemente, se encontró en una cohorte de seguimiento a 10 años que el riesgo de desarrollar síndrome de malestar postprandial está aumentado en los individuos que sufren de ansiedad ($OR=7.61$, IC 95% 1.21-47.73) (16). En nuestra experiencia (681 pacientes), la ansiedad se presenta en 37% de los pacientes con dispepsia, siendo la náusea el síntoma que se asocia de manera independiente con ansiedad ($OR 1.53$ (1.04-2.24, $p=0.03$), asimismo, síntomas como la saciedad temprana se correlacionan positivamente con el grado de ansiedad (17).

e. Gastroenteritis infecciosa aguda: un meta-análisis reciente de Riddle de 5 755 individuos expuestos demostró que en aquellos pacientes con gastroenteritis infecciosa aguda demostrada, existía una mayor probabilidad de desarrollar dispepsia funcional en los siguientes 12 meses OR 4.76 (2.47-9.2, 95% IC), lo cual sugiere que cerca de 12% de los individuos que adquieren una gastroenteritis infecciosa aguda puede desarrollar dispepsia funcional, sin embargo, es necesario mayor investigación para el entendimiento de las bases fisiopatológicas (18). A esta evidencia se le suma otro trabajo reciente que demuestra que síntomas como la distensión puede mejorar con Rifaxima en mayor proporción que con el placebo.

f. Infección por *Helicobacter pylori*: tanto la secreción gástrica como algunos aspectos hormonales pueden ser afectados de alguna manera por *Helicobacter pylori*. Si bien el beneficio con la erradicación no es muy alto, éste podría estar en

función de prevenir úlcera péptica o modificar la microbiota intestinal (20).

g. Infiltración duodenal por eosinófilos: los resultados recientes pudieran sugerir que estamos viendo hacia el órgano equivocado, siendo cada vez más la evidencia que asocia sintomatología postprandial con la presencia de eosinófilos en duodeno. Un trabajo reciente demostró que no hay diferencias en el vaciamiento y la hipersensibilidad gástrica de los pacientes con ambos tipos de dispepsia e inclusive aquellos con traslape de síndromes, lo que deja la puerta abierta a los hallazgos previamente reportados por Talley y colaboradores donde la proporción de eosinófilos se asocia a síntomas problemáticos como la saciedad temprana (21), dejando al duodeno como un órgano que pudiera ejercer un rol importante a través de reflejos y controles neuroendocrinos que modulen el vaciamiento gástrico y el acomodamiento (22, 8).

DIAGNÓSTICO DE LA DISPEPSIA

Basados en la sintomatología, es prácticamente imposible distinguir entre la DF y la dispepsia orgánica (23).

El diagnóstico de la dispepsia se basa primordialmente en saber reconocer la sintomatología del paciente y excluir datos de alarma tales como la edad de inicio superior a los 50 años, pérdida de peso, hemorragia digestiva manifestada como melena o hematemesis, síntomas nocturnos, vómitos repetitivos, ictericia, fiebre. Asimismo, el uso de los criterios de Roma IV para su diagnóstico de manera positiva y considerar el uso de la endoscopía del tubo digestivo alto.

Los criterios de Roma IV para el diagnóstico de la DF se basan en la presencia de uno o más de los siguientes síntomas:

- A) Llenura postprandial
- B) Saciedad temprana
- C) Dolor epigástrico
- D) Ardor epigástrico

Además, se deberá contar con una endoscopía de tubo digestivo alto donde no se demuestren cambios estructurales que puedan explicar la sintomatología, siendo permitidas alteraciones mínimas como la gastritis antral eritematoso.

Estos criterios deben estar presentes continuamente en los últimos 3 meses y haber aparecido por primera vez en los últimos 6 meses (24).

SUBTIPOS DE DISPEPSIA FUNCIONAL

a. Síndrome de dolor epigástrico: dolor o ardor epigástrico molesto por lo menos una vez por semana (lo suficientemente severo como para impactar las actividades cotidianas).

Comentarios de apoyo:

- El dolor puede ser inducido por comer, pero puede ocurrir en el ayuno.
- Distensión epigástrica postprandial, eructos y náusea pueden estar presentes.
- Vómito persistente sugiere otro trastorno.
- La pirosis puede coexistir (no es un síntoma dispeptico).
- Los síntomas que mejoran con la defecación o el paso de flatulencias no son considerados parte de la DF, puede coexistir con reflujo y colon irritable.

b. Síndrome de malestar postprandial: llenura postprandial molesta cuando menos tres días por semana y/o saciedad temprana molesta por lo menos tres días por semana (lo suficiente para afectar las actividades cotidianas).

Comentarios de apoyo:

- El dolor/ardor epigástrico postprandial, distensión, náusea, eructo excesivo pueden estar presentes.
- El vómito persistente debe ser considerado como otro trastorno.
- La pirosis puede coexistir (no es un síntoma dispeptico).
- Los síntomas que mejoran con la defecación o el paso de flatulencias no son considerados parte de la DF, puede coexistir con reflujo y colon irritable.

TRATAMIENTO DE LA DISPEPSIA: EVIDENCIA

Tratamiento no farmacológico

En el manejo inicial de la dispepsia es importante determinar si existe sobreposición con otras patologías como el reflujo y el colon irritable. Es importante siempre considerar que el paciente puede tener dispepsia orgánica, por tanto, se debe obtener de la historia clínica datos de alarma y si el paciente consume AINES de manera advertida o no, elaborar una agenda donde el paciente relacione los alimentos con los síntomas y así poder enseñarlo y educarlo a enfrentar a su enfermedad. Se le debe instruir al paciente modificar su estilo de vida: consumir alimentos en pequeñas porciones con bajo contenido de grasa, realizar actividad física, evitar el alcohol y el tabaco (25, 26).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La farmacoterapia deberá ser considerada según sea la sintomatología específica y su severidad.

a. Erradicación de *H. pylori*: el razonamiento se basa en reducir la inflamación gástrica y la activación inmune. Este tratamiento tiene una reducción del riesgo relativo de 9% y NNT de 14, siendo aquellos con síndrome de dolor epigástrico los que pueden beneficiarse en mayor proporción obteniendo ganancia primordial de mediano a largo plazos (27).

b. Antisecretores H2: en un meta-análisis que abarcaba 11 ensayos clínicos (2 164 pacientes), se demostró que tienen una RRR de 22% (7-35%) con un NNT de 7, existiendo heterogeneidad importante sugiriendo sesgo de selección (28).

c. Inhibidores de la bomba de protones: su uso parece ser mejor en aquellos pacientes con síntomas tipo reflujo y dolor epigástrico, y con menor efecto en pacientes con llenura postprandial y náusea, el NNT es de 9. Asimismo, no existen diferencias entre dosis bajas y altas de este medicamento para el tratamiento de la dispepsia (28, 29).

d. Procinéticos: pueden ser considerados cuando los síntomas incluyen llenura postprandial, la distensión, y la náusea. En un meta-análisis de 14 ensayos (1 053 pacientes) se demostró ser mejor al placebo con heterogeneidad importante y sesgo de selección. Existen pocos estudios de alta calidad con metoclopramida, domperidona y levosulpirida, siendo esta última marginalmente mejor. Hay dos estudios de alta calidad con tegaserod que demuestran ser eficaces sobre todo en pacientes que a la par tienen estreñimiento. Los reportes con itoprida y mosaprida son contrastantes (28).

e. Analgésicos viscerales (antidepresivos): las revisiones sistemáticas han demostrado su beneficio en colon irritable y síndromes de dolor crónico. Los trabajos más recientes han demostrado que la amitriptilina es superior al escitalopram y el placebo (53%, 38%, 40% de respuesta, respectivamente, $p=0.05$) (30). Asimismo, estudios recientes con mirtazapina han revelado que es un buen medicamento para la dispepsia funcional, sobre todo en aquellos que se busca la ganancia de peso y que padecen de saciedad temprana; ade-

más, mejora la calidad de vida y la ansiedad generada por la enfermedad (31).

f. Agentes en investigación

a. Se enfocan en hipersensibilidad visceral: agonistas Kappa-opioide (fedotocina, asimadolína), agonistas Mu/Kappa y antagonista Delta (eduxadoline).

b. Se enfocan en la acomodación gástrica: nitratos, sildenafil, sumatriptan, buspirona, aco-tiamida.

g. Medicina complementaria o alternativa: hasta 50% de los pacientes con dispepsia funcional buscan este tipo de terapia. Hace falta evidencia en acupuntura, homeopatía y probióticos. Suplementos de herbolaria como el iberogast han mostrado mejorar la acomodación gástrica y ser bien tolerados y efectivos; la capsaicina demostró ser mejor que el placebo en un estudio aleatorizado y controlado.

h. Terapia psicológica: se enfoca en los trastornos psicológicos que coexisten en los pacientes con dispepsia funcional. Se basa en psicoterapia (terapia cognitivo conductual, hipnoterapia y relajación aplicada), se reserva usualmente a pacientes con dispepsia funcional severa o síntomas refractarios; sin embargo, es difícil encontrar terapistas en estas áreas.

PRONÓSTICO

En un estudio de seguimiento a 10 años realizado en 8 323 pacientes, 38.1% tenía dispepsia funcional, de los cuales 1.65% murió durante ese periodo. En el análisis multivariado no existió diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de muerte entre los individuos con dispepsia (HR 0.94; 99% IC: 0.58-1.54) comparados con los pacientes de colon irritable o los individuos controles. De tal manera que la dispepsia funcional no se asocia a un incremento en la mortalidad (32).

DISPEPSIA FUNCIONAL, IMPORTANCIA DE RECONOCER EL TRASLAPE DE LOS SÍNTOMAS

Desde el consenso de Roma II, se ha buscado subdividir a la DF como dos grandes grupos de enfermos (o enfermedades), donde uno se caracteriza por sintomatología de dolor sin relación con la ingesta (dolor epigástrico) y otro que despierta al consumir alimento (malestar postprandial), evidencia inicial demostraba que el traslape entre estos dos síndromes era poco frecuente, sin embargo, la evidencia

más reciente demuestra que es común enfrentarnos a la sobreposición de estos dos, ya que el traslape de síndromes está reportado desde 15 hasta e 66% (33).

Asimismo, y de mayor importancia, un trabajo de finales de 2016 del grupo de Jan Tack, demostró que de una población de 560 sujetos con dispepsia de acuerdo con los criterios de Roma III, 23.4% con malestar postprandial, 8.9% con dolor epigástrico y 67.7% con traslape de ambos fueron sometidos a cuestionarios para evaluar la intensidad de síntomas, así como pruebas de baróstato y de aliento con C14 octanoato para medir sensibilidad-acomodación y vaciamiento gástrico a sólidos. La prevalencia de hipersensibilidad gástrica, acomodación gástrico alterada y vaciamiento gástrico retardado fue de 37%, 37% y 23%, respectivamente, sin diferencias estadísticas entre los tres subgrupos de Roma ($p=0.16$, $p=0.27$ y $p=0.39$, respectivamente), siendo el grupo de traslape el que mostró una mayor tasa de vaciamiento gástrico ($p<0.05$), lo anterior pone en tela de duda el uso de las clasificaciones de Roma para la decisión del tratamiento en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La dispepsia funcional es frecuente y heterogénea en sus mecanismos fisiopatológicos y presentación clínica; evidencia reciente nos demuestra el importante papel del duodeno sobre el desarrollo de síntomas y que con frecuencia los síntomas no sólo son por hipersensibilidad, sino también por trastornos motores subyacentes, por tanto, la dispepsia no sólo duele, sino que a la par, no se mueve en la mayor parte de los casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1049-57.
- Cortes Torres K, Cano Contreras AD, Roesch Dietlen F. Prevalencia de la dispepsia funcional en población abierta de la ciudad de Cosamaloapan, Veracruz, México. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79(Supl 2):47.
- González Varela R, Durán Arizaga H, Ramos B et al. Características generales de la dispepsia en una población abierta al noroeste de la República. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77(Supl 2):110.
- Ford AC, Forman D, Bailey AG, Cook MB, Axon ATR, Moayyedi P. Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:957-65.
- El Serag HB, Talley N. Health related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:387-93.
- Tack J, Carbone F, Holvoet L et al. The use of pictograms in groups symptom evaluation in patients of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:523-30.
- Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1239-55.
- Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015;373:1853-63.
- Talley N, Locke G, Lahr B, et al. Functional Dispepsia, delay gastric emptying and impaired quality of life. *Gut* 2006;55:933-939.
- Ly HG, Weltens N, Tack J et al. Acute anxiety and anxiety disorders are associated with impaired gastric accommodation in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1584-91e3.
- Bredenoort A, Chial H, Camilleri M, et al. Gastric Accommodation and emptying in evaluation of patients of upper gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:264-72.
- Di Stefano M, Miceli M, Tana P. Fasting and Postprandial Gastric Sensorimotor Activity in Functional Dyspepsia: Postprandial Distress Vs. Epigastric Pain Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1631-1639.
- Di Stefano M, Voss R, Vanuytsel T et al. Prolonged duodenal acid perfusion and dyspeptic symptom occurrence in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:712e40.
- Giao H, Weltens N, Tack J et al. Acute anxiety disorders are associated with impaired gastric accommodation in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1584-91.
- Gathaiya N, Locke G, Camilleri M. Novel association with dyspepsia: a community based of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:922-e69.
- Aro P, Talley NJ, Johansson SE. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the swedish population: A 10 year follow up study. *Gastroenterology* 2015;148:928-37.
- Ramos B, Durán Arizaga H, Cruz Nieves R, et al. The relation of anxiety and digestive symptoms in uninvestigated dyspepsia: A different look on troublesome symptoms. *Gastroenterology* 2013;144:s683.
- Picke B, Porter C, Sorrell T et al. Acute gastroenteritis and the rest of functional dyspepsia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1558-63.
- Tan V, Kevin S, Iam F et al. Rifaximin for the treatment of functional dyspepsia: a double blinded randomized placebo control trial. *Gastroenterology* 2015;148:4-(supl I) 195.
- Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168-74.
- Talley N, Walker N, Aro P et al. Nonulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: An adult endoscopic population based case control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1175-83.
- Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sánchez MI, Moayyedi P. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. *Gastroenterology* 2014;146:932-40.
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-92.
- Pillichewicz A, Jorowitz M, Talley N et al. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:317-22.
- Matusaki J, Suzuki H, Masaoka T, et al. Influence of regular exercise on gastric emptying in healthy men: A pilot study. *J Clin Biochem Nutr* 2016;59:130-33.

26. Mazzoleni LE, Becker Sander G, Magalhaes Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.
27. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non ulcer dyspepsia. Cochrane database Syst Rev 2006;18:(4):CD001960.
28. Meineche-Schmidt V. Empiric treatment with high and standard dose in general practice: two weak randomised placebo control trial and one month follow up of health care consumption. Am J Gastroenterol;2004;1050-58.
29. Talley N, Locke R, Saito Y et al. Effect of amitriptyline and Escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter randomized Controlled study. Gastroenterology 2015;149:340.
30. Tack J, Giao H, Carbone F et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:385-92.
31. Ford A, Foreman D, Bayley A et al. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal ten year follow up study. Am J Gastroenterol 2012;107:912-21.
32. Vakil N, Halling K, Ohlsson L, et al. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. Am J Gastroenterol 2013;108:767-774.
33. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the Rome III criteria. Am J Gastroenterol adv online 13 December 2016; doi:10.1038/ajg.2016.499.

El *Helicobacter pylori* y su papel en la dispepsia: ¿es funcional?

Dr. David Aguirre Villarreal¹ y Dr. Francisco Javier Bosques Padilla^{1,2}

¹Departamento de Medicina Interna
Escuela de Medicina Ignacio Santos, Sistema TecSalud
Monterrey, Nuevo León, México

²Servicio de Gastroenterología, Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

DISPEPSIA: DEFINICIÓN

Etimológicamente, la dispepsia se define como *dys*- (mala, dolorosa) -*peptos* (digestión), por lo que a menudo suele usarse para referirse a una sensación de dolor o incomodidad en el abdomen superior, asociada a sensación de llenado, náusea o distensión. Los criterios de Roma IV definen a la dispepsia funcional (DF) como la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: llenado post-prandial molesto, saciedad temprana molesta (que inhabilita al paciente a consumir una porción de comida normal) y dolor o ardor epigástrico en ausencia de enfermedad estructural. Los síntomas tienen que haber iniciado 6 o más meses previos al diagnóstico y deben estar presentes en los 3 meses previos a éste. Adicionalmente, los criterios de Roma IV limitan la dispepsia funcional a dos variantes: el síndrome de dolor epigástrico (SDE) y el síndrome de malestar post-prandial (SMP). Para el diagnóstico del síndrome del dolor epigástrico tiene que existir dolor o ardor epigástrico que afecta la vida diaria del paciente por al menos un día a la semana, en ausencia de causas orgánicas, sistémicas o metabólicas. De manera similar, en el síndrome del malestar post-prandial debe haber sensación de llenado o saciedad temprana molesta que impida las actividades diarias del paciente y que no le permita acabarse un alimento de tamaño regular. Estos síntomas deben estar presentes al menos tres días a la semana (1) (véase tabla 1).

En la actualidad, existe gran dificultad para establecer con precisión la etiología de la dispepsia funcional. No es raro que estos síntomas se etiqueten como "gastritis" o que se atribuyan a causas psicosomáticas. El diagnóstico y tratamiento de estos síntomas elevan los gastos de sistemas de salud drásticamente y a menudo no se ven remedados. Mientras que se ha documentado un vaciamiento gástrico, así como una relajación fúndica anormal

en la DF, el tratamiento dirigido a estas causas no ha sido exitoso (2). Otros tratamientos que han sido utilizados sin buenos resultados son las modificaciones de estilo de vida, los antiácidos, bloqueadores H2 e inhibidores de bomba de protones y prokinéticos (3). Por ende, es crucial definir con precisión los mecanismos etiopatológicos de la DF, con el fin de idear tratamientos dirigidos que puedan concluir las molestias de los pacientes.

El estudio de elección de un paciente con dispepsia es la endoscopía. Sin embargo, al realizar este estudio, menos de 10% de los pacientes va a tener una úlcera péptica y menos de 1% de los pacientes tendrá cáncer gastroesofágico, por lo que el realizar este estudio en todos los pacientes con DF es incongruente (4). El alto costo de realizar una endoscopía amerita una selección minuciosa de los pacientes que se beneficiarían de ésta. Los síntomas de alarma de cáncer gastrointestinal superior se resumen en la tabla 2 (5). En ausencia de estos síntomas y de sangrado, el diagnóstico más probable es DF. En este grupo de pacientes, realizar exámenes para descartar la presencia de *H. pylori* es prudente, particularmente si la prevalencia local es de por lo menos 10% (6).

Dentro del diagnóstico diferencial de la DF se encuentra la enfermedad por reflujo gastro-esofágico, gastroparesia, otros trastornos funcionales, neoplasias gastrointestinales superiores, úlcera péptica, pancreatitis crónica, cáncer pancreático, colelitiasis e isquemia mesentérica crónica (5). Como existe una superposición sintomática con estas entidades, el interrogatorio es absolutamente esencial a la hora de hacer el diagnóstico de DF. Un interrogatorio minucioso buscará adicionalmente síntomas como el ardor retroesternal, regurgitación, diarrea, constipación, entre otros. Es particularmente difícil la distinción entre la DF y la gastroparesia, ya que una cuarta parte de los pacientes con DF presenta vaciamiento

gástrico retardado. Inclusive, 86% de los pacientes con gastroparesia cumplen criterios de dispepsia funcional. Es probable que comparten una fisiopatología parecida. Hasta el momento, los estudios diagnósticos como la gammagrafía no distinguen adecuadamente entre las dos patologías (7-9). En la figura 1 se presenta un algoritmo que resume el abordaje recomendado para el paciente con dolor epigástrico (5).

Si bien en la actualidad el diagnóstico de la DF se establece de manera clínica y por exclusión, algunos autores han propuesto pruebas diagnósticas que en un futuro podrían estandarizarse y ser de utilidad. Uno de ellos propone medir la distensión y el vaciamiento gástrico con ultrasonido en tiempo real tras la ingesta de 200 ml de agua (10). En otro se busca cuantificar el volumen y el vaciamiento gástrico en respuesta a la ingesta de un líquido hipercalórico mediante la imagen por resonancia magnética (11, 12).

EPIDEMIOLOGÍA

Los síntomas asociados a la dispepsia, que incluyen el dolor y ardor epigástrico, la saciedad temprana y la sensación de llenado son síntomas sumamente comunes, afectando alrededor de 20-40% de la población adulta (13-18). En Latinoamérica, Domínguez y colaboradores (19) realizaron un estudio multicéntrico con adultos de edades entre 21 a 65 años ($n = 1\,859$) con el fin de evaluar la prevalencia de dispepsia no investigada. Se realizó específicamente en Colombia, Costa Rica, Nicaragua, Honduras, México y Chile. Se encontró que 79% de la población tenía una prueba de aliento positiva para *H. pylori*, y que 25.1% de la población tenía dispepsia con base en los criterios de Roma III. La dispepsia era más frecuente en mujeres. El síndrome de malestar post-prandial fue el subtipo más común (16.7%), comparado con el síndrome de dolor epigástrico (0.3%). Con una frecuencia tan alta, es imprescindible desarrollar estrategias de diagnóstico y manejo para la dispepsia funcional costo-efectivas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

A pesar de ser una enfermedad sumamente común y objetivo de abundantes esfuerzos de investigación, los mecanismos precisos en la patogénesis de la dispepsia funcional quedan por elucidarse. Quizás la razón de la gran dificultad que conlleva este síndrome radica en lo heterogéneo que es, y en las múltiples etiologías que potencialmente lo provocan. En los últimos años se ha investigado una diversidad de posibles etiologías. A continuación, se resumen algunos de los últimos hallazgos.

Algunos autores han propuesto el rol de la inflamación de bajo grado en la mucosa duodenal y sus efectos adversos en la barrera epitelial como fenómeno clave en su origen. Específicamente, esto podría estar asociado a una expresión anormal de proteínas de adhesión intercelulares. En un estudio realizado por Vanheel (20) se comparó la resistencia trans-epitelial *in vitro* y la permeabilidad paracelular en biopsias de pacientes con DF diagnosticada por criterios de Roma III en ausencia de alergia, enfermedad celiaca o exposición a medicamentos ($n = 12$) comparado con biopsias de pacientes normales pareados por edad y género. Encontraron que los pacientes con DF tienen una disminución significativa en la resistencia transepitelial y un aumento significativo en la permeabilidad paracelular. Adicionalmente, se encontró una menor expresión del RNAm de la llamada *zonula occludens-1* y del gen de la ocludina. Estos resultados permiten inferir que en la DF existe una duodenitis microscópica que conduce a una disminución de la resistencia transepitelial, con un consecuente aumento de la permeabilidad paracelular debido a una expresión anormal de las proteínas de adhesión intercelular.

La infiltración eosinofílica duodenal también se ha señalado como un posible mecanismo. En un estudio prospectivo hecho por Walker (21), se comparó la cantidad de eosinófilos en biopsias del bulbo duodenal (D1) y de la segunda porción del duodeno (D2) en pacientes con DF diagnosticada con los criterios de Roma III ($n = 33$) y se comparó con pacientes sanos ($n = 22$). Se encontró un aumento significativo de los eosinófilos en D1 comparado con D2 en ambas muestras. Adicionalmente, se encontró una mayor eosinofilia en los individuos con saciedad temprana y en los individuos que consumían tabaco. A partir de esto se puede inferir que existe una eosinofilia duodenal leve en individuos con algún tipo de DF, y que ésta se podría explotar en el futuro como un biomarcador diagnóstico o útil en el tratamiento. Un ejemplo de esto se vio en un estudio realizado por Friesen y colaboradores (22), donde 75% de una población pediátrica presentó mejoría al ser tratada con un antagonista del leucotrieno cisteinil, un factor de secreción eosinofílica potente. No obstante, no se considera que los eosinófilos sean el único mecanismo detrás de la dispepsia funcional.

Se conoce también que dentro de los trastornos funcionales puede haber un número de linfocitos y nivel de citocinas pro-inflamatorias elevado, particularmente en el contexto de alteraciones en la microbiota, alguna infección o alteraciones genéticas.

Particularmente, existe una proporción aumentada de linfocitos T que expresan la adhesina α4β7 con trofismo elevado por la mucosa del intestino, además de agregados de linfocitos T, macrófagos, mastocitos y eosinófilos a nivel de mucosa duodenal. Esto determina que exista un componente inmune detrás de la DF, probablemente por una alteración en la vía de los linfocitos Th2, ya que está asociada a la expresión de IL-13, IL-15, IL-25 e IL-33, que son activadores potentes de los eosinófilos (23-27). Inclusive, la DF se ha visto asociada a enfermedades atópicas, como eczema, asma, conjuntivitis y rinitis alérgica (28).

En el caso particular de la DF post-infecciosa, existe una persistencia de agregados focales de linfocitos T, con una disminución de células CD4+ y un aumento del número de macrófagos duodenales. En un estudio realizado por Bafutto y colaboradores (29), se compararon las biopsias de individuos con DF ($n = 36$), DF post-infecciosa ($n = 10$) y en individuos control ($n = 9$). Se encontró que hubo un recuento significativamente mayor de eosinófilos en las DF que en los controles. De forma interesante, se encontró un recuento eosinofílico mayor en la DF post-infecciosa que la convencional, lo que podría potencialmente ayudar a diferenciar entre estas dos entidades clínicas.

Resulta importante destacar los hallazgos recientes en cuanto al rol de las alteraciones de la microbiota intestinal en la DF. La microbiota previene la colonización con bacterias nocivas y adicionalmente provee metabolitos esenciales para la inmunosupresión protectora del sistema gastrointestinal, como ácidos grasos de cadena corta (30). En un estudio realizado por Shanahan y colaboradores (31), se comparó la microbiota de pacientes con DF diagnosticada con los criterios de Roma III ($n = 9$) con pacientes control ($n = 9$) pareados por edad y género. Se encontró que en ambos grupos la bacteria que predominaba en la mucosa duodenal era *Streptococcus*. También se encontró una relación inversa entre la abundancia relativa de *Streptococcus* y de las bacterias anaerobias como *Prevotella*, *Veilonella* y *Actinomyces*. Se encontró adicionalmente una disminución de estas últimas en pacientes con DF. Asimismo, se observó que una carga bacteriana duodenal mayor estaba asociada a síntomas más severos y a una peor calidad de vida. Con estos nuevos datos se puede establecer el rol importante que parece tener la microbiota en los síntomas de la población con DF (32). Debido a que se encontró que los IBP conducen a un aumento de la flora oral en el intestino (33, 34), también es imperativo investi-

gar el rol que pueden tener estos medicamentos en la DF (35). Como ventaja, se ha encontrado que la terapia con probióticos como *Bifidobacterium*, que pretende restablecer una microbiota adecuada, puede tener un rol benéfico en el tratamiento de la DF (36).

Recientemente, se ha evaluado el rol potencial del aumento de mastocitos en la mucosa del antro gástrico, particularmente en pacientes con dispepsia funcional del subtipo SMP. Sin embargo, en un estudio que comparó a pacientes con diagnóstico de dispepsia funcional de subtipo SMP con base en los criterios de Roma III ($n = 53$) con un grupo control ($n = 56$), no se encontró una diferencia significativa en el recuento de mastocitos en la mucosa del antro gástrico, por lo que no se puede establecer su rol por el momento (37).

Otro posible factor etiológico que también se ha evaluado en estos últimos años es la hormona grelina. En un estudio prospectivo realizado por Cheung y colaboradores (38), se compararon los niveles de grelina acetilada basal y post-prandial en mujeres con diagnóstico de DF por criterios de Roma III ($n = 35$, con promedio de 45 años de edad) con los de mujeres sanas ($n = 16$, con promedio de 44 años). Tras una noche de ayuno y una bebida hipercalórica, se encontraron niveles basales y post-prandiales de grelina acetilada significativamente menores en las pacientes con DF. Se deben realizar estudios con un mayor tamaño de muestra para establecer con certeza su rol en la DF, y como ésta puede ser utilizada en su tratamiento.

Como podría esperarse, también se ha encontrado una asociación entre el estado psicológico y la severidad de los síntomas en los pacientes con DF. Se han hecho observaciones clínicas que sugieren que hay una mayor severidad de los síntomas de la DF ante un nivel más elevado de ansiedad y estrés (39), y que hasta 87% de los pacientes con DF tiene un trastorno psiquiátrico subyacente (40). También se ha encontrado que la DF está asociada a un nivel de rasgos de neuroticismo más alto (41) y a trastornos del sueño (42). Resulta difícil precisar si esta relación puede ser una donde la DF está influenciando al estado psicológico, o alternativamente el estado psicológico induciendo la DF y los síntomas (43). Estas últimas teorías se han tratado de explicar con el “eje cerebro-intestino” (44). Por el momento, estas teorías quedan por confirmarse. En un estudio realizado por Chen y colaboradores (45), se pretendió establecer una asociación entre las características psicológicas de pacientes con DF y el éxito de su tratamiento ($n = 109$). Se es-

bleció que los pacientes que no mejoraban con el tratamiento tenían una tendencia significativamente mayor a somatización psicótica, síntomas obsesivos compulsivos, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, terror, ansiedad fóbica y rasgos psicóticos (evaluado con el instrumento SCL-90). Adicionalmente, se encontró una asociación entre mejoría ante el tratamiento y los pacientes que referían tener un buen matrimonio. En otro estudio realizado por Ly (46), también se encontró una asociación entre trastornos de ansiedad con acomodación gástrica y vaciamiento gástrico inadecuado. Esto podría deberse a una disminución de la actividad parásimpática (47). No resulta sorprendente que algunos antidepresivos como la amitriptilina han sido beneficiosos en un subgrupo de pacientes con DF (48). Otro medicamento con potencial terapéutico es la acotiamida, un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Está disponible en Japón (49). Cabe mencionar que las alteraciones en la función sensorial pueden tener un rol en la DF (50).

Finalmente, existen algunos factores que aumentan el riesgo y la severidad de la DF. La terapia antiplaquetaria está asociada a un aumento en la severidad de la dispepsia y a un aumento de riesgo de eventos gastrointestinales (51). Los IBP pueden reducir los síntomas en estos pacientes (52). Existe también una asociación con la presencia de la subunidad beta 825 de la proteína G y dispepsia (53). Adicionalmente, se ha descrito que la dispepsia funcional puede ser activada por infecciones con *Salmonella*, *E. Coli*, *Campylobacter jejuni* y *Norovirus* (54).

EL *HELICOBACTER PYLORI* Y LA DISPEPSIA NO ULCEROSA

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa, en forma de espiral y microaerofílica (55). Bioquímicamente, posee catalasa, oxidasa y ureasa. La ureasa es particularmente importante para la colonización adecuada del microorganismo. Ésta permite el metabolismo de urea a amonio, que a su vez neutraliza el ácido clorhídrico gástrico y forma una barrera protectora alrededor de la bacteria (56). Ventajosamente, la actividad de la ureasa es la base de algunos estudios diagnósticos. Se considera que es la infección bacteriana crónica más común en humanos (57, 58), con más de 50% de la población colonizada (59-62). Mientras que es una causa común de gastritis crónica y enfermedad úlcero-péptica (63, 64), la colonización no necesariamente conduce a enfermedad gastroduodenal. Se desconoce la vía de transmisión exacta. Ante una infección sintomática, se puede tratar con diferen-

tes regímenes que suelen constar de amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina o levofloxacin, junto con IBP (65). Las particularidades de los esquemas de tratamiento van más allá de los objetivos de este capítulo.

Mientras que la gastritis crónica por *Helicobacter pylori* y la DF son entidades clínicas diferentes, a menudo coexisten en 50% de los pacientes (59-62). Cuando éste es el caso, los síntomas de dispepsia suelen ser más severos, muy probablemente por mecanismos inflamatorios y por alteraciones en la función motora y secretora gástrica. Con esto en mente, la eficacia de la erradicación de *H. pylori* para la mejoría de los síntomas de la DF ha sido objeto de mucha discusión. Algunos hallazgos relevantes se presentan a continuación.

EFICACIA DE LA ERRADICACIÓN DE *H. PYLORI* PARA LA MEJORÍA SINTOMÁTICA DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

La eficacia de la erradicación de *H. pylori* para mejorar los síntomas de la DF ha sido sumamente controversial. Mientras que se han realizado muchos estudios, hay una heterogeneidad impráctica dentro de éstos y sólo pocos de ellos han sido estudios controlados aleatorizados. Un meta-análisis realizado por Zhao(3) en 2014 demostró que la erradicación de *H. pylori* conducía a una mejoría en los síntomas de la DF en 4 de 11 estudios controlados aleatorizados. El número necesario para tratar fue de 15. La razón de momios acumulada fue de 1.38 (95% CI, 1.18-1.62, $p<0.0001$), indicando que los pacientes que recibieron terapia contra *H. pylori* tuvieron una probabilidad mayor de la resolución de los síntomas de dispepsia comparado con los pacientes no erradicados. No se observó heterogeneidad significativa ($I^2=51.8\%$).

De forma interesante, en 2014 se realizó un estudio por Mirbagheri (66) en donde se comparó la eficacia de la terapia para erradicar *H. pylori* en pacientes con y sin duodenitis microscópica. Se encontró que la terapia para erradicar *H. pylori* tenía un mayor beneficio en pacientes con duodenitis microscópica que en los pacientes sin ésta (65). En otras palabras, esto puede significar que al dar antibioticoterapia para *H. pylori* en pacientes infectados y con DF subyacente, existe un ligero beneficio sintomático independiente de la erradicación del *H. pylori*, siempre y cuando hubiera evidencia de duodenitis microscópica. Esto podría deberse a que el *H. pylori* indirectamente exacerba la DF en casos con duodenitis microscópica al realzar la inflamación duodenal (67). De manera alternativa, esto po-

dría deberse a la erradicación de otros patógenos duodenales vulnerables a la antibioticoterapia para *H. pylori*.

CONCLUSIÓN

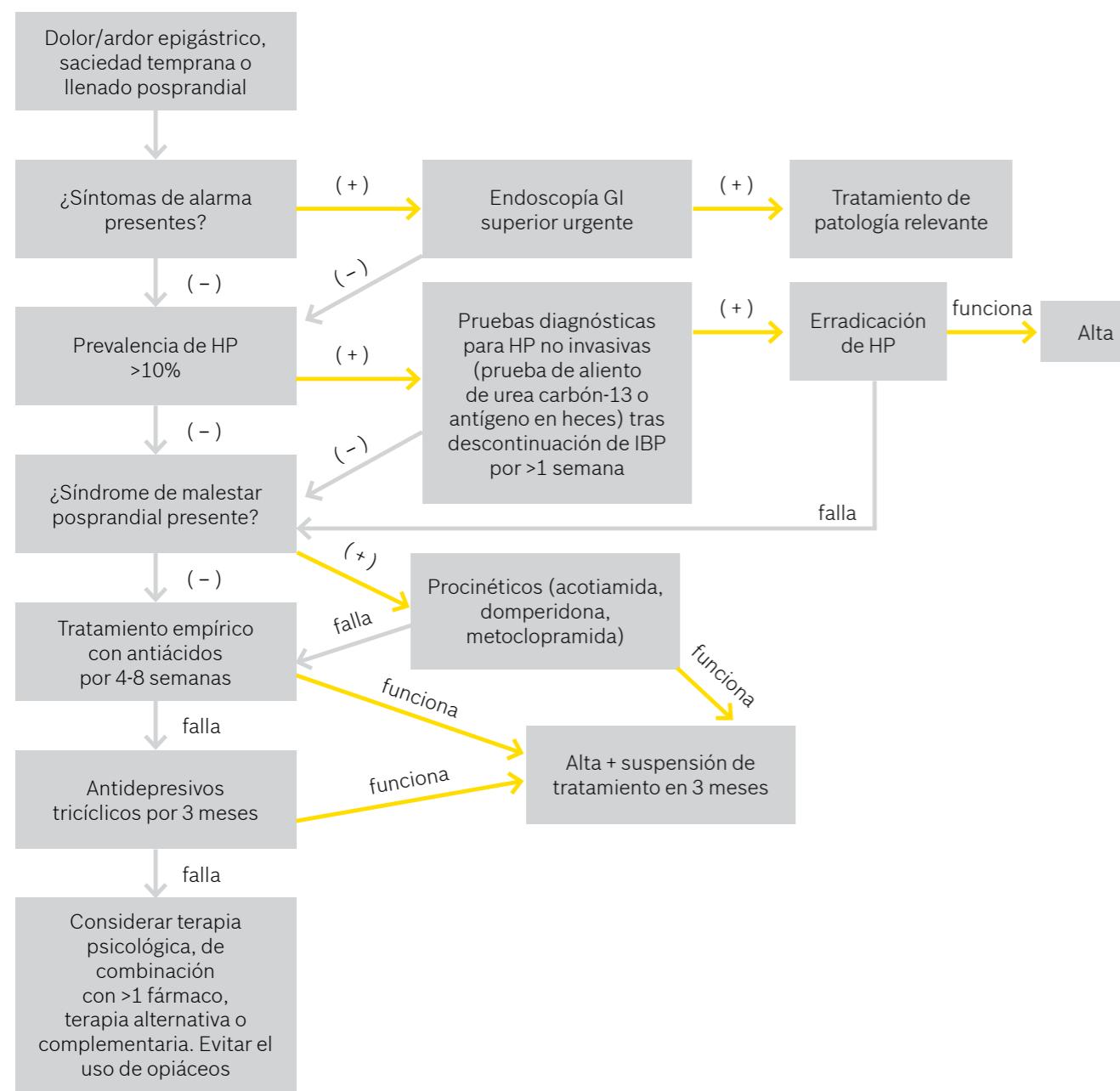
La dispepsia funcional es un trastorno sumamente común y tiene una morbilidad importante, cuya etiología precisa queda por definirse. La DF se caracteriza por molestias en la región gastroduodenal y actualmente se define por los criterios de Roma IV como un trastorno en la interacción cerebral-intestinal en ausencia de patología estructural. Los criterios también establecen que la DF verdaderamente es una enfermedad heterogénea compuesta de dos síndromes: el síndrome del dolor epigástrico y el síndrome de malestar pos-prandial.

Mientras que la hipótesis principal detrás de este síndrome es un trastorno en la interacción entre el cerebro y el sistema digestivo, se postula que éste puede verse activado por diferentes condiciones. Recientemente, se ha establecido que la duodenitis microscópica puede tener un rol importante en la patogenia de la DF, junto con la elevación de algunas citocinas pro-inflamatorias y de una infiltración linfocitaria. Sin embargo, aún no se define a la DF como un trastorno inflamatorio. Otros factores que se han visto asociados con la DF son la infiltración

eosinofílica, infecciones, reacciones alérgicas, alteraciones en la microbiota intestinal, alteraciones en los niveles de grelina, aunado a trastornos psiquiátricos subyacentes (68).

La infección por *H. pylori* es una entidad clínica independiente de la dispepsia funcional. Sin embargo, coexisten en 50% de los pacientes, y la infección por *H. pylori* suele exacerbar los síntomas de la DF. Esto es particularmente cierto en los pacientes con DF con evidencia histopatológica de duodenitis microscópica, por la exacerbación inflamatoria que se da por la presencia del *H. pylori*. Se ha encontrado que en estos casos, la terapia para erradicar el *H. pylori* es más eficaz para reducir los síntomas de la DF comparada con los casos en donde no hay duodenitis microscópica. A partir de estos nuevos datos se puede inferir que los mecanismos que provocan la dispepsia funcional suelen estar agravados por el estado inflamatorio inducido por una infección por *H. pylori*.

La gran morbilidad de la DF, junto con la falta de un tratamiento eficaz para ésta, son factores que han conducido a que las necesidades de estos pacientes no sean satisfechas. Es de suma importancia que continúen la investigación al respecto, con el fin de mejorar la calidad de vida de un grupo, –infelizadamente– sustancial de pacientes.

**Tabla 1****Dispepsia funcional – Criterios de Roma IV¹**

Uno de los siguientes (en ausencia de enfermedad estructural):

- Sensación de llenado post-prandial molesto
- Saciedad temprana molesta (no se termina una porción de comida de tamaño regular)
- Dolor epigástrico molesto
- Ardor epigástrico molesto

Los criterios se deben cumplir durante los últimos 3 meses y deben haber comenzado mínimo 6 meses antes.

Síndrome de malestar post-prandial (SMP) - Roma IV

Uno de los siguientes (mínimo 3 días a la semana) y en ausencia de enfermedad sistémica, estructural o metabólica:

- Sensación de llenado post-prandial molesto
- Saciedad temprana molesta (no se termina una porción de comida de tamaño regular)

Los criterios se deben cumplir durante los últimos 3 meses y deben haber comenzado mínimo 6 meses antes.

Síndrome de dolor epigástrico (SDE) - Roma IV

Uno de los siguientes (mínimo 3 días a la semana) y en ausencia de enfermedad sistémica, estructural o metabólica:

- Dolor epigástrico molesto
- Ardor epigástrico molesto

Los criterios se deben cumplir durante los últimos 3 meses y deben haber comenzado mínimo 6 meses antes.

Tabla 2**Datos de alarma de cáncer gastrointestinal superior (5)**

- Edad >55 años y dispepsia de inicio reciente
- Evidencia de sangrado gastrointestinal, melena o hematemesis
- Disfagia (más si es progresiva) u odinofagia
- Vómito persistente
- Pérdida de peso
- Antecedentes heredofamiliares de cáncer gástrico o esofágico
- Masa abdominal o epigástrica palpable. Linfadenopatía anormal
- Evidencia de anemia ferropénica

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 May; 150(6):1380-92.
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-1479.
3. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014;Mar;48(3):241-7.
4. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:830-7.
5. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2015;373:1853-63.
6. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80.
7. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:783-8.
8. 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;140:101-15.
9. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut* 2014;63:1972-8.
10. Hata T, Kato M, Kudo T, Nishida M, et al. Comparison of gastric relaxation and sensory functions between functional dyspepsia and healthy subjects using novel drinking-ultrasonography test. *Digestion*. 2013;87(1):34-9.
11. Tucker E, Parker HL, Hoad CL, et al. Gastric volume responses and emptying after a large liquid nutrient meal in functional dyspepsia and health assessed by non-invasive gastric scintigraphy (GS) and magnetic resonance Imaging (MRI). A pilot study to identify candidate biomarkers. *Gastroenterology*. 2012;142:S194-S194.
12. Parker HL, Hoad CL, Hudders N, et al. Validation of a novel, non-invasive assessment of gastric function and gastric emptying (GE) after a large liquid nutrient meal by magnetic resonance imaging (MRI). *Gastroenterology*. 2012;142:S-610.
13. Ford AC, Marwaha A, Sood R, et al. Global prevalence of and risk factors for uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1049-1057.
14. Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FD, et al. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut*. 1990;31:401-405.
15. Shah SS, Bhatia SJ, Mistry FP. Epidemiology of dyspepsia in the general population in Mumbai. *Indian J Gastroenterol*. 2001;20:103-106.
16. Hirakawa K, Adachi K, Amano K, et al. Prevalence of nonulcer dyspepsia in the Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14:1083-1087.
17. Kawamura A, Adachi K, Takashima T, et al. Prevalence of functional dyspepsia and its relationship with *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:384-388.
18. Jeong JJ, Choi MG, Cho YS, et al. Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:6388-6394.
19. Domínguez R, Morgan DR, Sexton R, et al. ROME III criteria based prevalence of dyspepsia symptoms in general populations in six countries in Latin America (SWOG Trial S0701). *Gastroenterology*, 2012;142:S-465.
20. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014 Feb;63(2):262-71.
21. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;Mar;29(3):474-9.
22. Friesen CA, Neilan NA, Schurman JV, et al. Montelukast in the treatment of duodenal eosinophilia in children with dyspepsia: effect on eosinophil density and activation in relation to pharmacokinetics. *BMC Gastroenterol* 2009;9:32.
23. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:765-73.
24. Kindt S, Van Oudenhove L, Broekaert D, et al. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:389-98.
25. Liebregts T, Adam B, Bredack C, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1089-98.
26. Kindt S, Tertychnyy A, de Hertog G, et al. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:832-e56.
27. Inmune 74 - Lam M, Hull L, Imrie A, et al. Interleukin-25 and interleukin-33 as mediators of eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:175-81.
28. Jones MP, Walker MM, Ford AC, et al. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:382-91.
29. Bafutto M, Oliveira EC, Bafutto AA, et al. Duodenal eosinophilia: a link between functional and post-infective functional dyspepsia? *Gastroenterology*, 2012;142:S-171.
30. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341:569-73.
31. Shanahan ER, Zhong L, Talley NJ, et al. Characterization of the gastrointestinal mucosa-associated microbiota: a novel technique to prevent cross-contamination during endoscopic procedures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1186-96.
32. Haag S, Talley NJ, Holtmann G. Symptom patterns in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: relationship to disturbances in gastric emptying and response to a nutrient challenge in consulters and non-consulters. *Gut* 2004;53:1445-51.
33. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut* 2016;65:749-56.
34. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016;65:740-8.
35. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:178-85; quiz 140.
36. Urita Y, Goto M, Watanabe T, et al. Continuous consumption of fermented milk containing *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 improves gastrointestinal and psychological symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders. *Biosci Microbiota Food Health* 2015;34:37-44.
37. Pignataro SB, Barcia T, Campitelli EH, et al. Mast cells in the gastric antrum, its relation with functional dyspepsia. A multicenter study in a South-American country. *Gastroenterology*, 2012;142:S-466.
38. Cheung CK, Wu JC. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut Liver*. 2013 Sep;7(5):505-12.
39. Haug TT, Svebak S, Wilhelmsen I, et al. Psychological factors and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls. *J of Psychosomatic Research*, 1994;38(4):281-291.
40. Magni G, Di Mario F, Bernasconi G, et al. DSM-III diagnoses associated with dyspepsia of unknown cause. *Am J Psychiatry*, 1987;144(9):1222-1223.
41. Filipovic BF, Randjelovic T, Ille T, et al. Anxiety, personality traits and quality of life in functional dyspepsia-suffering patients. *Eur J Intern Med*. 2013 Jan;24(1):83-6.
42. Lacy BE, Everhart K, Crowell MD. Functional dyspepsia is associated with sleep disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;9(5):410-4.
43. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Vos R, et al. Abuse history, depression, and somatization are associated with gastric sensitivity and gastric emptying in functional dyspepsia. *Psychosom Med*. 2011 Oct;73(8):648-55.
44. Van Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J, et al. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Aug;18(4):663-80.
45. Chen Y, Wang C, Wang J, et al. Association of Psychological Characteristics and Functional Dyspepsia Treatment Outcome: A Case-Control Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:5984273.

46. Ly HG, Weltens N, Tack J, et al. Acute anxiety and anxiety disorders are associated with impaired gastric accommodation in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1584-1591.
47. Dal K, Deveci OS, Kucukazman M, et al. Decreased parasympathetic activity in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:748-752.
48. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015;149:340-349.
49. Xiao G, Xie X, Fan J, et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal* 2014;2014:541950.
50. Haag S, Senf W, Tagay S, et al. Is there any association between disturbed gastrointestinal visceromotor and sensory function and impaired quality of life in functional dyspepsia? *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:262-279.
51. Holtmann G, Talley NJ. The stomach-brain axis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:967-979.
52. Vardi M, Cryer BL, Cohen M, et al. The effects of proton pump inhibition on patient-reported severity of dyspepsia when receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel and low-dose aspirin: analysis from the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:365-374.
53. Holtmann G, Siffert W, Haag S, et al. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;126:971-979.
54. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:177-188.
55. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:5.
56. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10 Suppl 1:57.
57. Loyd RA, McClellan DA. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia. *Am Fam Physician*. 2011;83:547-552.
58. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:3-15.
59. Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:38-47.
60. Strauss RM, Wang TC, Kelsey PB, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with dyspeptic symptoms in patients undergoing gastroduodenoscopy. *Am J Med*. 1990;89:464-469.
61. Schubert TT, Schubert AB, Ma CK. Symptoms, gastritis, and *Helicobacter pylori* in patients referred for endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1992; 38:357-360.
62. Nandurkar S, Talley NJ, Xia H, et al. Dyspepsia in the community is linked to smoking and aspirin use but not to *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med*. 1998;158:1427-1433.
63. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30.
64. Nakajima S, Nishiyama Y, Yamaoka M, Yasuoka T, Cho E. Changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal diseases in the past 17 years. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:S99-S110.
65. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov 15;20(10):1071-82.
66. Mirbagheri SA, Nabavizadeh B, et al. Impact of microscopic duodenitis on symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2015;60:163-167.
67. Kim SE, Park YS, Kim N, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19:233-243.
68. Walker MM, Talley NJ. The Role of Duodenal Inflammation in Functional Dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jan;51(1):12-18;19:233-243.

Vómito cíclico en adultos: ¿realmente existe?

Dr. Octavio Gómez Escudero

Clínica de Gastroenterología
Endoscopía Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Hospital Ángeles
Puebla, Puebla, México

INTRODUCCIÓN Y PERFIL HISTÓRICO

En 1882, el Dr. Samuel Gee reportó por primera vez una serie de nueve casos en niños con un trastorno al que llamó en aquel entonces "vómito recurrente" (1). A partir de entonces, durante los siguientes 130 años y hasta la actualidad, se ha generado evidencia periódica pero continua de este padecimiento en niños (2, 3), particularmente gracias a las investigaciones de los doctores Li y Fleischer. En 1988, Abell y cols. describieron una serie de 8 adultos con vómito cíclico (4), y con el tiempo, el número de reportes o series de casos han aumentado, así como el conocimiento sobre este trastorno, el cual ha sido documentado tanto por el Dr. David Fleischer y su grupo (5), así como por el mismo Dr. Abell (6). Hasta antes del año 2000, la mayoría de los pacientes hospitalizados por episodios de vómito eran catalogados como "gastritis" con base en hallazgos endoscópicos inespecíficos, o como "gastroparesia", a pesar de que en aquel tiempo la prueba de vaciamiento gástrico no había sido aún estandarizada a 4 horas de duración. A mediados de la década pasada, Wang y cols. reportaron un aumento en el número de hospitalizaciones en Estados Unidos debido a vómito que no cumplían con criterios de enfermedad ácido péptica, o enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), y aunque en su publicación fueron catalogados como gastroparesia (7), la mayor parte de los expertos en el tema cree que este número ascendente representa en realidad pacientes con síndrome de vómito cíclico (SVC) (8).

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En la actualidad, el SVC es una entidad bien descrita, tanto en niños como en adultos, y se define como la presencia de episodios recurrentes de náusea y vómito, que alternan con intervalos libres de síntomas, y que pueden ocurrir durante varios días hasta varios meses (6, 8). Los criterios de Roma III definen al SVC

como: 1. Episodios estereotipados de vómito agudo, con duración menor a 1 semana, 2. Tres o más episodios en el año previo, y 3. Ausencia de náusea o vómito entre episodios. Estos criterios deben cumplirse por los 3 meses previos y tener al menos 6 meses desde su inicio. Como criterios de apoyo reconocen una asociación personal o familiar de migraña (9).

Recientemente han sido publicados los criterios revisados Roma IV de trastornos funcionales digestivos (TFD). Dentro de los trastornos funcionales gastroduodenales de esta nueva clasificación, existen tres relacionados con náusea y vómito: 1) síndrome de náusea y vómito crónico (SNVC), síndrome de vómito cíclico (SVC), y síndrome hiperemético por cannabis (SHC). Cada padecimiento tiene criterios diagnósticos diferentes. Los criterios actualizados de SVC son: 1) episodios estereotipados de vómito agudos y menores a 1 semana de duración, 2) al menos 3 episodios en el año previo y al menos 2 en los últimos 6 meses, con al menos 1 semana de intervalo entre episodios, 3) ausencia de vómito entre episodios, aunque puede haber síntomas menores entre los ciclos, y como criterio de apoyo historia personal o familiar de cefalea tipo migraña (10). El SNVC se diferencia en que los episodios de vómito no son cílicos, ocurren al menos 1 vez por semana, no se asocian a trastornos de la alimentación, regurgitación y rumiación, y no debe haber evidencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica. En el SHC se hace énfasis en que los episodios de vómito ocurren después de uso prolongado y excesivo de cannabis, y ceden al suspender el uso de esta droga (10).

EPIDEMIOLOGÍA

El SVC afecta aproximadamente 0.04-2% de la población pediátrica, con una incidencia de casos nuevos de 3 por 100 000 niños por año (2, 8), y con un retraso en el diagnóstico desde el inicio de síntomas de hasta 10 años (11). En adultos no existe

información de la prevalencia verdadera, ya que se cree que muchos casos no son diagnosticados o reportados. Se estima con base en dos estudios de cohorte recientes (12, 13), que el SVC es el causante de síntomas en 3-14% de los adultos referidos por náusea y vómito, sin diferencia en raza y género, y los pacientes afectados tienen historia de múltiples visitas al departamento de urgencias (usualmente >15) antes del diagnóstico, el cual finalmente se realiza después de 5-6 años del inicio de los síntomas (8, 10). Se han descrito varios factores precipitantes de ataques de vómito en pacientes con SVC, siendo los más comunes: migraña (24-70%), estrés, privación de sueño, infecciones, alimentos, vértigo y medicamentos. También se ha asociado a diabetes mellitus (13%), particularmente cuando existen fluctuaciones grandes de los niveles de glucosa sérica, así como al periodo menstrual (llamado "CVS catamenial") (6, 8, 10). Antes de la publicación de los criterios de Roma IV, una de las asociaciones comúnmente reportadas en SVC era el uso previo de canabinoides. En un estudio que comparó un grupo de pacientes con SVC con pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) o vómito funcional (VF), se reportó que los únicos factores asociados a SVC eran género masculino, edad joven, y uso de canabinoides, con una razón de momios de 2.9 (IC 1.2-7.2) (14). Los criterios de Roma IV han querido separar en entidades diferentes a los pacientes con SHC y a los de SVC, dado que la epidemiología, el comportamiento y el tratamiento en realidad son diferentes (10).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La característica cardinal de la enfermedad son episodios cílicos de vómito asociados a náusea y arqueo, y en algunas ocasiones a dolor abdominal. Los episodios pueden durar desde varias horas hasta varios días. En niños, se han reportado cuadros de 1 hasta 14 días de duración (15), asociados a náusea, arqueo y dolor abdominal en 80% de los casos, con al menos 4 episodios de vómito por hora durante el pico de la crisis (8, 16). Los factores desencadenantes habituales son episodios de estrés, excitación emocional e infecciones. En adultos, el SVC ocurre en 4 fases claramente distinguibles: 1) un periodo pre-emético caracterizado por palidez, diaforesis y náusea, 2) emesis intensa de hasta 30 episodios por día, frecuentemente asociados a dolor epigástrico o abdominal difuso y/o diarrea, 3) una fase de recuperación con resolución gradual de los síntomas, y 4) un periodo de duración variable entre episodios libre de vómito. Esta temporalidad diferencia al SVC

del SNVC, en el cual los episodios eméticos son semanales. En el SHC también puede haber una fase prodromática, una hiperemética y otra de recuperación, pero la asociación con uso previo de canabinoides, y la mejoría o resolución de síntomas con baños de agua caliente y al suspender la droga son diferencias características de este padecimiento.

No existen muchos estudios que hayan comparado las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes pediátricos y adultos con SVC, sin embargo, un trabajo reciente comparó 17 adultos con 11 niños con SVC. El grupo de adultos tuvo una edad promedio de 30 años, 57% tenía historia de cefalea y 22% de depresión. Los ataques de vómito ocurrieron en promedio 10 veces por año con una duración media de 55.3 horas. En el grupo pediátrico, la edad promedio de inicio fue 5 años, la prevalencia de cefalea 44%, los ataques de vómito ocurrieron 25.5 veces por año, y la duración de éstos fue similar que en el grupo adulto (54.5 hrs). En forma global, 61.9% tuvo mejoría gradual de sus síntomas y 23.8% resolución completa tras 7 años (17).

FISIOPATOLOGÍA

Los defectos fisiológicos y los mecanismos fisiopatológicos implicados en SVC no han sido completamente identificados. Se han implicado trastornos autonómicos como ortostatismo postural, disautonomía, síndrome doloroso regional complejo y respuestas simpáticas y parasimpáticas anormales a presión, pulso, respiración y respuestas cutáneas (18). Estudios determinando polimorfismos de ADN en niños con SVC han postulado que la presencia de disfunción y mutaciones mitocondriales podrían contribuir a disfunción autonómica, aunque estos hallazgos no han sido confirmados en adultos (8).

Se ha propuesto que alteraciones en el vaciamiento gástrico podrían contribuir a los síntomas en SVC. Varios estudios pequeños reportaron vaciamiento retardado y anomalías en la electrogastrografía (EGG), específicamente taquigastria y disminución de la amplitud de las ondas en respuesta a alimentos durante los ataques de vómito (19), pero estudios subsecuentes no han confirmado estos hallazgos, incluso un estudio con 92 adultos con SVC demostró que 59% tenía vaciamiento gástrico acelerado, y sólo 14% vaciamiento lento (20), por lo que no se ha podido establecer una correlación entre trastornos del vaciamiento o la acomodación gástricas, aunque la prueba de vaciamiento puede servir para diferenciar SVC de aquellos que tienen gasteroparesia (8, 10, 20).

Se ha descrito que algunos pacientes con SVC tienen historia de ansiedad, depresión, ataques de pánico y trastornos conversivos, aunque la frecuencia es baja y no se ha podido establecer si estos trastornos contribuyen a los síntomas o coexisten con SVC, aunque se ha reportado que la presencia de estos trastornos psiquiátricos se asocia a falta de respuesta al tratamiento de SVC con antidepresivos (21).

Una asociación muy común es SVC y cefalea tipo migraña: hasta 39-82% de los niños y 24-70% de los adultos con SVC tienen migraña (6, 8). Los ataques de SVC comparten algunas características de la migraña, como ciclicidad de los ataques, factores desencadenantes y periodos libres de síntomas. Algunos autores han postulado que migraña, SVC y migraña abdominal son manifestaciones del mismo padecimiento, aunque esta asociación es infrecuente (25%), y la mayoría de los pacientes que la presentan pueden tenerla desde la edad infantil (8, 21).

Finalmente, algunas series han reportado una asociación del SVC con ERGE y algunos trastornos funcionales digestivos, particularmente con SII, encontrando una prevalencia de 10-32% en SVC (8). Estudios de imagen funcional cerebral con resonancia magnética (RMN) y tomografía con emisión de positrones (PET) han demostrado que los pacientes con SVC tienen una respuesta alterada central a nivel de la amígdala, subregiones corticales, pontinas, región gris periacueductal y locus ceruleus (22), que son áreas involucradas también en una respuesta anormal en migrañas y algunos TFD, lo cual podría explicar esta asociación (23).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La realización de pruebas diagnósticas debe guiarse por la presentación clínica del paciente (v.gr.: vómito y dolor abdominal), y puede incluir desde una evaluación bioquímica para determinar grado de desequilibrio hidroelectrolítico o anomalías ácido-base (química sanguínea, electrolitos séricos, gasometría arterial), hasta la realización de pruebas diagnósticas específicas para descartar trastornos ácido-pépticos gastroduodenales (endoscopia), obstrucción al tracto de salida gástrico u oclusión intestinal (TAC o tránsito intestinal), gastroparesia (gammagrama de vaciamiento gástrico), ERGE con regurgitación y/o rumiación (pH-metría con impedancia), acalasia y otros trastornos motores esofágicos (manometría esofágica de alta resolución), trastornos asociados a hipertensión endocraneana (TAC o RMN de cráneo), distíroidismo (perfil tiroideo), hipocortisolismo o insuficiencia suprarrenal (ACTH, cortisol), e intoxicación por drogas o medicamentosa (medición de niveles séricos o en orina de drogas en específico, incluyendo canabinoides). En casos muy especiales pueden considerarse pruebas para descartar patologías raras asociadas a dolor abdominal y vómito, como porfiria aguda intermitente, o en niños, deficiencias de ciertos aminoácidos (10).

TRATAMIENTO

El tratamiento del SVC en adultos continúa realizándose en forma empírica debido al poco entendimiento de la patogénesis y a los pocos estudios controlados publicados hasta la actualidad (6), y radica en primer lugar en identificar el padecimiento a tiempo, descartar enfermedades con síntomas similares, evitar factores desencadenantes, implementar tratamientos profiláticos para abortar ataques agudos, y/o tratamiento de soporte incluyendo apoyo psicológico para los pacientes y su familia (8).

Cambios en el estilo de vida y evitar factores desencadenantes

Los factores implicados como desencadenantes de síntomas en SVC han sido bien identificados y son: estrés emocional, privación de sueño, ayuno, infecciones, así como algunos alimentos (chocolate, queso, glutamato monosódico, vino tinto) y enfermedades asociadas (migraña, vértigo, menstruación, diabetes mellitus) (6, 24). En pacientes con alguna de estas enfermedades existen ciertas medidas profilácticas. En diabetes, por ejemplo, se sugiere mantener el control glucémico y evitar fluctuaciones bruscas de los niveles de glucosa. En migraña el tratamiento profiláctico entre ataques es efectivo en prevenir también los ataques de SVC. Si el periodo menstrual con frecuencia se asocia a vómito, se recomienda uso de anticonceptivos como profilaxis, o leuprolide para abortar el ataque una vez iniciado. Se ha reportado que fomentar técnicas de relajación puede ser útil en algunos casos (6, 8, 24). Hasta antes de la publicación de los criterios de Roma IV, se sugería como parte de la prevención y del tratamiento evitar el uso de canabinoides, sin embargo, ahora que el SVC y el SHC son consideradas dos entidades diferentes, el manejo de cada condición es claramente distinto (10).

Tratamiento abortivo durante fase prodromica

La mayor parte de la evidencia de medicamentos usados durante el inicio de los síntomas proviene de estudios en población infantil (25). En adultos, la

mayoría de las recomendaciones proviene de series de casos y opiniones de expertos (8, 25, 26). Algunas autoridades recomiendan la ingestión temprana de bebidas altas en cafeína, azucaradas, así como la administración de anti-inflamatorios no esteroideos (AINE). Se ha reportado que los ataques pueden ser truncados al administrarse solución glucosada intravenosa (8, 24). Varias asociaciones pediátricas, como la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN), recomiendan la administración de agonistas 5-HT_{1B-D} como sumatriptán, de manera similar a la utilizada en migraña, por vía subcutánea o intranasal (25). Su utilidad es mayor en niños con historia de migraña, y aunque la evidencia es escasa en adultos (26), se recomienda su uso particularmente en casos asociados a síntomas migrañosos en forma temprana.

Tratamiento agudo durante episodios de vómito
El manejo durante los ataques agudos de vómito requiere manejo en el departamento de urgencias u hospitalización, y debe incluir rehidratación intravenosa con soluciones de dextrosa al 5-10%, o solución salina con reemplazo de potasio, así como antieméticos, particularmente antagonistas 5-HT_{1B-D} como ondansetrón (6, 8, 10, 24, 25, 26). Este medicamento se encuentra disponible en diferentes vías de administración, lo cual lo hace altamente efectivo en pacientes que no toleran la vía oral.

En casos refractarios, la sedación con benzodiacepinas IV puede ser necesaria, así como la administración de AINE como ketorolaco, inhibidores COX-2 como parecoxib o celecoxib, e incluso opioides para control del dolor asociado. Las benzodiacepinas actúan en forma rápida (1-2 horas), pueden inducir sueño profundo haciendo desaparecer la náusea y la ansiedad que precede al episodio de arqueo y vómito, además de disminuir la necesidad de usar una mayor cantidad de narcóticos y antieméticos. Los AINE administrados por vía IV, particularmente el ketorolaco, pueden proveer alivio sintomático temporal. Los opiáceos, como morfina, nalbufina y meperidina reducen la secreción del factor de secreción de corticotropina (CRF) a nivel central, lo cual se asocia a efectos analgésicos y ansiolíticos (8, 26).

Existe evidencia anecdótica de la utilidad de otros medicamentos como antagonistas de dopamina (metoclopramida, domperidona), antihistamínicos (difenhidramina), fenotiazinas anticolinérgicas (prometazina, proclorperazina), agonistas 5-HT1 (sumatriptán), e incluso con antisecretores gástricos (ranitidina, omeprazol) (8). El uso de los medicamentos recomendados como profilácticos no se asocia a me-

joría durante la fase aguda. Estas recomendaciones son resumidas en el cuadro 1.

Tratamiento preventivo y a largo plazo

Una vez resuelto el cuadro agudo e instaurados los cambios en el estilo de vida y control de enfermedades asociadas, el uso de medicamentos para prevenir ataques subsecuentes de vómito depende de la edad del paciente, las comorbilidades médicas y psiquiátricas, y los efectos secundarios que estas drogas pudieran tener (24, 26), y son resumidas en el cuadro 2.

Los pacientes con ataques severos que requieren visitas frecuentes a la sala de urgencias, o que se asocian a mayor cantidad de días de hospitalización y ausentismo a escuela o trabajo, son los que más se pueden beneficiar del tratamiento profiláctico. Los medicamentos más usados con este fin son los antidepresivos tricíclicos (ATC), particularmente la amitriptilina (27, 28). Los ATC son un grupo de medicamentos que han demostrado ser útiles en el manejo de migraña, depresión, ansiedad, dispepsia funcional y SII (29-31) con un efecto analgésico tanto visceral como central.

En un estudio publicado hace algunos años, los ATC a dosis baja indujeron remisión completa en 17.6% y respuesta parcial en 58.8% de los pacientes con SVC (27). Una segunda serie reportó mejoría parcial en 93% y resolución sintomática total en 25% utilizando dosis altas de amitriptilina (1 mg/kg/d) (19). Efectos benéficos adicionales de amitriptilina incluyen mejoría del estado de ánimo, sueño y reducción de los ataques de cefalea (6, 8, 19). Se ha recomendado un abordaje iniciando a dosis bajas (6-12.5 mg/d) para evitar efectos secundarios, con titulaciones semanales o bisemanales hasta alcanzar la dosis asociada con el efecto deseado, la cual puede variar entre 25-100 mg/d. En cerca de 1% de los pacientes con SVC no hay una respuesta con ATC. Un trabajo reportó que los factores asociados a falla con ATC son: migraña concomitante, trastornos psiquiátricos co-existentes, uso crónico de marihuana, y dependencia de narcóticos para control del dolor (21).

Debido a estas consideraciones, se han sugerido estrategias que optimicen la respuesta y disminuyan las recurrencias cuando se utiliza terapia de profilaxis crónica, e incluyen las siguientes:

- Si la dosis de amitriptilina no puede aumentarse por efectos secundarios, se pueden considerar otros ATC como nortriptilina, imipramina o desipramina.

- No suspender o bajar el ATC hasta que se haya documentado una respuesta sintomática sostenida, considerando que amitriptilina es segura y puede usarse por períodos largos, además de que el objetivo primario es evitar recurrencias, las cuales pueden ser más severas que el episodio inicial.
- Si el componente migrañoso es importante, considerar agregar un beta-bloqueador como propranolol. Recientemente, algunos antiepilepticos como topiramato han mostrado ser efectivos. Un estudio reciente comparó ambos medicamentos y encontró que 59% del grupo de propranolol y 81% del de topiramato estaban libres de síntomas a 12 meses, con mínimas tasas de efectos secundarios y sin diferencia entre ambos grupos (32).
- Si existe un componente de ansiedad marcado, se puede agregar alguna benzodiacepina como lorazepam y ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta, o buscar un manejo concomitante con psiquiatría.
- En asociación con ERGE, SII u otro TFD, tratar la enfermedad primaria concomitantemente con el antidepresivo.
- Si el dolor abdominal no puede ser controlado con estas medidas, considerar analgésicos no narcóticos, tramadol, o en casos refractarios manejo por un especialista del dolor.
- En vómito refractario puede considerarse como opción la estimulación gástrica eléctrica (EGE), aunque la evidencia es escasa, y proviene de una serie de 11 casos que reportó mejoría en puntajes de síntomas y tasas de hospitalización tras un año de uso de EGE en forma permanente (33).
- Existen medicamentos aprobados para otros trastornos neurológicos o alteraciones autonómicas que han sido ensayados en SVC, pero aún con poca evidencia de utilidad, como levetiracetam, zonisamide, coenzima Q-10, L-carnitina, fentolamina, dextromedetomidina y aprepitant, por lo que no se recomienda su uso (6, 8).

Cuadro 1. Tratamiento durante la fase emética de SVC

General	Clase	Ejemplos
Tratamiento de soporte		
Hidratación	Líquidos intravenosos	Dextrosa al 5 o 10% o SS
Anti-eméticos	Antagonistas 5-HT3 Fenotiazinas con bloqueo H1, D2, Ach Antagonistas D2 Antihistamínicos	Ondansetrón Prometazina, proclorperazina Domperidona, metoclopramida Difenhidramina
Ansiolíticos	Benzodiazepinas	Lorazepam
Analgésicos	AINE Opioides	Ketorolaco Fentanilo, meperidina, nalbufina
Antimigrañosos	Agonistas 5-HT1B/1D	Sumatriptán
Antisecretores gástricos	IBPs Antagonistas H2	Omeprazol Ranitidina

Cuadro 2. Tratamiento profiláctico crónico

Cambios en estilo de vida	Evitar desencadenantes potenciales	Migraña Ansiedad, pánico, excitación emocional Alimentos (chocolate, queso, glutamato monosódico, vino tinto) Estados de depleción de energía (ayuno, infecciones) Trastornos asociados a vértigo
	Rutinas de relajación	
Medicamentos profilácticos	Antidepresivos tricíclicos Beta-bloqueadores Antiepilepticos Antihistamínicos Inhibidores de serotonina Ansiolíticos	Amitriptilina, imipramina Propranolol Topiramato Difenhidramina Ciproheptadina (niños) Lorazepam
Control de enfermedades comórbidas	SII ERGE Náusea de aparición espontánea Diabetes mellitus Menstruación Depresión mórbida	Antiespasmódicos, dieta IBP Clorazepam, antagonistas D2 Optimizar control glucémico, evitar picos >160 mg/dl o hipoglucemias Anticonceptivos, leuprolide Evaluación psiquiátrica

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gee S. On fitful or recurrent vomiting. St Bartholomews Hosp Rep 1882;18:1-6.
- Abu Arafah I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: a population based study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21:454-8.
- Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Roland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: population based study. Am J Gastroenterol 2008;103:991-5.
- Abell TL, Kim CH, Malagelada JR. Idiopathic cyclic nausea and vomiting, a disorder of gastrointestinal motility? Mayo Clin Proc 1988;63:1169-75.
- Fleischer D, Gornowicz B, Adams K, Feldman E. Cyclic vomiting syndrome in 41 adults: the illness, the patients and the problems of the management. Bio Med Central Med 2005;3:20-8.
- Abell TL, Adams KA, Boles RG, et al. Cyclic vomiting syndrome in adults. Neurogastroenterol Motil 2008;20:269-84.
- Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes 1995-2004. Am J Gastroenterol 2008;103:313-22.
- Hejazi RA, McCallum RW. Review article: cyclic vomiting syndrome in adults – rediscovering and redefining an old entity. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:263-73.
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006;130:1466-79.
- Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2016;150:1380-92.
- Kumar N, Bashar Q, Reddy N, et al. Cyclic vomiting syndrome (CVS): is there a difference based on onset of symptoms – pediatric versus adult? BMC Gastroenterol 2012;12:52.
- Zamora A, Alvarez A, Badillo R, et al. Etiology of nausea and vomiting in a predominantly hispanic population at a gastrointestinal motility clinic in a tertiary center in El Paso, TX. J Invest Med 2011;59:483 (A397).
- Hejazi RA, Patil H, McCallum RW. Dumping syndrome: establishing criteria for diagnosis and identifying new etiologies. Dig Dis Sci 2010;55:117-23.
- Choung RS, Locke III GR, Lee RM, et al. Cyclic vomiting syndrome and functional vomiting in adults: association with cannabinoid use in males. Neurogastroenterol Motil 2012;24:20-7.
- Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: population based study. Am J Gastroenterol 2008;103:991-5.
- Li BU, Ralint J. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain gut disorder. Adv Pediatr 2000;47:117-60.
- Lee Y, Abbott L, Moodie S, et al. Cyclic vomiting syndrome in 28 patients: demographics, features and outcomes. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:939-43.
- Hejazi RA, Lavenbarg TH, Pasnoor M, et al. Autonomic nerve function in adult patients with cyclic vomiting syndrome. Neurogastroenterol Motil 2011;23:439-43.
- Namin F, Patel J, Lin Z, et al. Clinical psychiatric and manometric profile of cyclic vomiting syndrome in adults and response to tricyclic therapy. Neurogastroenterol Motil 2007;19:196-202.
- Hejazi RA, Lavenbarg TH, McCallum RW. Spectrum of gastric emptying patterns in adult patients with cyclic vomiting syndrome. Neurogastroenterol Motil 2010;22:1298-302.
- Hejazi RA, Lavenbarg TH, Foran P, McCallum RW. Who are the non responders to standard treatment with tricyclic antidepressant agents for cyclic vomiting syndrome in adults? A large single center experience. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:295-301.
- Namin F, Patel J, Lin Z, et al. Recognizing abnormal patterns on PET brain images in adult patients with cyclic vomiting syndrome (CVS). Gastroenterology 2006;225:A124.
- Mayer EA, Aziz Q, Coen S, et al. Brain imaging approaches to the study of functional GI disorders: a Rome working team report. Neurogastroenterol Motil 2009;21:579-96.
- Hejazi RA, McCallum RW. Cyclic vomiting syndrome: treatment options. Exp Brain Res 2014;232:2549-52.
- Li BUK, Lefevre E, Chelimsky A, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Cyclic Vomiting Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:379-93.
- Fleisher D. Empiric Guidelines for the management of cyclic vomiting syndrome 2005. Available at: <http://www.ch.missouri.edu/fleisher>
- Prakash C, Clouse Cyclic vomiting syndrome in adults: features and response to tricyclic antidepressants. Am J Gastroenterol 1999;94:2855-60.
- Hejazi RA, Lavenbarg TH, Foran P, McCallum RW. Who are the nonresponders to standard treatment with tricyclic antidepressant agents for cyclic vomiting syndrome in adults? Aliment Pharmacol Ther 2010;31:295-301.
- Smitherman TA, Walters AB, Maizels M, Penzien DB. The use of antidepressants for headache prophylaxis. CNS Neurosci Ther 2011;17:462-9.
- Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. Rev Gastroenterol Mex 2016;81:149-67.
- Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, et al. Consenso mexicano sobre la dispepsia. Rev Gastroenterol Mex (en prensa).
- Sezer DB, Sezer T. A new approach to the prophylaxis of cyclic vomiting: topiramate. J Neurogastroenterol Motil 2016;22:656-60.
- Grover I, Kim R, Spree DC, et al. Gastric electrical stimulation is an option for patients with refractory cyclic vomiting syndrome. J Neurogastroenterol Motil 2016;22:643-9.

Gastroparesia: abordaje y tratamiento

Dr. Ramón Carmona Sánchez

Práctica privada
San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

La gastroparesia forma parte de las llamadas disritmias gástricas, entidades caracterizadas por alteraciones de la motilidad gastrointestinal que abarcan un espectro amplio de síntomas de gravedad variable. A pesar de su relativa baja frecuencia, la importancia de la gastroparesia radica en la dificultad que implica su tratamiento, el grave deterioro de la calidad de vida que causa y las dificultades que establece para el control de las enfermedades subyacentes o asociadas. La gastroparesia se define como un síndrome caracterizado por retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucciones mecánicas y cuyos síntomas cardinales incluyen saciedad temprana, plenitud postprandial, náusea, vómito, distensión y dolor abdominal (1).

La epidemiología de la gastroparesia ha sido poco estudiada (2). Un solo estudio llevado a cabo en Rochester MN, que investigó la epidemiología de la gastroparesia idiopática, encontró que la incidencia y prevalencia de la gastroparesia fue diferente según el sexo (3). La incidencia ajustada por edad y sexo fue 4 veces mayor en mujeres que en hombres (9.8 vs. 2.4/100 000 personas/año), lo mismo que la prevalencia (38 vs. 9.6 /100 000 personas/año). Además, la prevalencia de este trastorno varía ampliamente de acuerdo con la etiología, la población estudiada y los criterios usados para definir su presencia. Muchos estudios se han hecho en poblaciones específicas y es necesario realizar más estudios y mejor diseñados para conocer la epidemiología y factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad.

FISIOPATOGENIA

El control del movimiento gástrico se ejerce por la compleja interacción de tres niveles: el sistema nervioso simpático y parasimpático, el sistema nervioso entérico y las fibras musculares lisas. El control

nervioso parasimpático llega al estómago y a las porciones proximales del intestino por los nervios vagos, mientras que el simpático lo hace por fibras provenientes de los ganglios celiacos que, a la vez, vienen de fibras eferentes de los segmentos dorsales medulares. El plexo mientérico es una intrincada red neuronal que se caracteriza en el estómago por la presencia de neuronas especializadas que se ubican en las capas musculares y ejercen la función de marcapasos. La despolarización y activación de las células musculares se produce por acción de aminas, péptidos y neuro-transmisores con receptores específicos en la membrana muscular (4).

Diferentes mecanismos fisiopatológicos han sido implicados en la gastroparesia (cuadro 1). Algunas enfermedades se asocian con mayor frecuencia a disfunciones específicas. Así, las alteraciones de la acomodación de fondo gástrico se observan con mayor frecuencia en la dispepsia funcional, en la gastroparesia post-vagotomía y en algunos enfermos con diabetes mellitus. La hipomotilidad antral y la dismotilidad duodenal se han observado con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos y en aquellos con antecedente de vagotomía. La disfunción pilórica se asocia a la estenosis idiopática hipertrófica de este segmento y a la gastroparesia diabética. No existe un mecanismo universal que caracterice a la gastroparesia y un mismo enfermo puede exhibir diversos patrones motores alterados (5).

ETIOLOGÍA

La gastroparesia es un síndrome que puede ser debido a múltiples procesos subyacentes.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de alta prevalencia mundial, de curso crónico, que origina complicaciones vasculares y neuropáticas graves. La incidencia de gastroparesia es de 4.8% en la DM tipo 1 y 1% en no diabéticos (6). La prevalencia

varía ampliamente, pero 10 a 30% de los enfermos atendidos en centros especializados en este trastorno no tienen gastroparesia (7). El número de pacientes con DM continúa aumentado, el riesgo de desarrollar gastroparesia es 5 veces mayor para pacientes con DM tipo 1 y el problema tiende a incrementarse con el tiempo. Una vez establecida, la gastroparesia diabética tiende a persistir a pesar del buen control metabólico y su presencia deteriora la calidad de vida en forma independiente a otros factores. Los pacientes con gastroparesia diabética a menudo tienen otras complicaciones metabólicas (retinopatía, nefropatía, por ejemplo) que condicionan el uso más frecuente de servicios de salud. Se han descrito anormalidades en la neurotransmisión mientérica, deterioro de los nervios con función inhibitoria que contienen óxido nítrico, daño de las células intersticiales de Cajal y disfunción del músculo liso subyacente, lo que causa hipotonía y disritmia gástrica, trastornos de la acomodación, hipomotilidad y dilatación antral, así como espasmo pilórico (8). Estos trastornos pueden involucrar a los segmentos intestinales proximales. Se ha reconocido que las elevaciones agudas en la concentración de la glucosa plasmática afectan la sensibilidad y el movimiento gástrico. Aunque el efecto de la hiperglucemia crónica es menos claro, hay evidencia de que afecta el vaciamiento (9).

La esclerodermia es una enfermedad sistémica caracterizada por un proceso crónico anormal de la microvasculatura, de la respuesta del sistema nervioso autónomo y del sistema inmune que causan fibrosis de los tejidos, con depósitos de colágeno y afección secundaria de la función orgánica (10). El aparato digestivo es el órgano interno más frecuentemente afectado por la esclerodermia sistémica, ya que 90% de los pacientes con la forma difusa de este trastorno tiene algún grado de afección digestiva. La disfunción gástrica se ha informado en más de 50% de los casos, pero no es raro tener una función gástrica normal con dismotilidad grave esofágica y del intestino delgado (11). Aun cuando la principal manifestación digestiva de esta enfermedad está dada por los malestares esofágicos, el vaciamiento gástrico alterado puede contribuir a tales síntomas o dar manifestaciones propias en forma predominante.

La cirugía gástrica puede condicionar gastroparesia habitualmente por daño intencional o inadvertido de los nervios vagos, como en la funduplicatura abierta o laparoscópica, la gastrectomía tipo Billroth II, la pancreatectomía, la gastroenteroanastomosis en Y de Roux y la cirugía bariátrica (12). La desnervación vagal extrínseca reduce la capacidad del antro

para vaciar los sólidos durante el periodo de ayuno y ejercer su función de mezclado y trituración durante el postprandio. También se ha observado gastroparesia que no había sido detectada luego de colectomía por inercia colónica y después de trasplante de corazón-pulmón.

Diversas enfermedades del sistema nervioso central se han asociado al desarrollo de gastroparesia, tales como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y algunos tumores cerebrales. Algunos trastornos psiquiátricos también se asocian a esta condición. Causas menos frecuentes son la infiltración por amiloide y la disautonomía primaria idiopática. La gastroparesia también puede ser la manifestación de un síndrome paraneoplásico como en los tumores primarios de pulmón, y múltiples fármacos también pueden ser causantes de gastroparesia (12, 13). Se ha sugerido que muchas de las gastroparesias idiopáticas son consecuencia de infecciones, principalmente virales (14). Finalmente, cuando no ha sido posible detectar la causa de la gastroparesia, ésta se clasifica como idiopática (15).

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas de la gastroparesia son variados e incluyen náuseas (92%), vómito (84%), saciedad temprana (60%), plenitud precoz, distensión y malestar abdominal (5). El dolor no es considerado como un síntoma significativo en la presentación clínica de la gastroparesia. Cuando el dolor se presenta, habitualmente se describe como de tipo ardoroso o quemante, a veces cólico, y vago o difuso, ya que sólo una tercera parte de los enfermos lo ubica en el epigastro. Dos de cada tres pacientes tienen dolor después de las comidas y 80% tiene dolor nocturno que puede incluso interrumpir el sueño. La importancia del dolor radica en la dificultad que representa su tratamiento y la mala respuesta a los prokinéticos. Adicionalmente, existe un importante traslape entre la gastroparesia y la dispepsia, ya que uno de cada 4 pacientes con dispepsia funcional muestra retraso en el vaciamiento gástrico y 86% de los pacientes con gastroparesia cumple con criterios clínicos de dispepsia funcional (16). La línea que separa a la dispepsia funcional de la gastroparesia no está claramente definida debido a la mala correlación entre el retraso en el vaciamiento gástrico y el patrón y la gravedad de los síntomas, así como la falta de estabilidad del retraso en el vaciamiento a lo largo del tiempo (17, 18).

Se ha intentado establecer una correlación de los síntomas con el retraso en el vaciamiento gástrico. Algunos investigadores han asociado la presencia de

plenitud y vómito con retraso en el vaciamiento de sólidos en forma específica, mientras que la saciedad temprana se asocia al mayor riesgo de tener retraso en el vaciamiento de líquidos (19). Específicamente en pacientes diabéticos, la distensión y plenitud se han encontrado relacionadas con las alteraciones motoras gástricas (20). Por otro lado, la respuesta sintomática a los prokinéticos y la relación directa con la mejoría objetiva en el vaciamiento gástrico ha sido errática. Se sabe que la coexistencia de síntomas psiquiátricos puede contribuir a incrementar los síntomas de la gastroparesia. En un estudio, el incremento en los niveles de ansiedad, depresión y rasgos neuróticos se relacionó con una prevalencia dos veces mayor de síntomas digestivos en pacientes diabéticos (21). Sin embargo, no está claro si los síntomas psiquiátricos son causa o efecto de los malestares digestivos.

DIAGNÓSTICO

Los exámenes de laboratorio no permiten establecer el diagnóstico de gastroparesia, pero son útiles para establecer el estado nutricional del enfermo y detectar las complicaciones propias del vómito y de la deshidratación. Algunos expertos en centros de referencia recomiendan la realización de hemoglobina, glucemia en ayuno y hemoglobina glucosilada, proteínas séricas totales, albúmina y anticuerpos anti-nucleares en todos los pacientes, aunque lo más aceptado es individualizar la selección de exámenes.

El diagnóstico de la gastroparesia debe establecerse en forma clara y precisa descartando cualquier causa presente de obstrucción mecánica y demostrando el retraso en el vaciamiento gástrico. Todos los pacientes requieren de la realización de una endoscopía que permita descartar la presencia de lesiones obstructivas como estenosis o úlceras pilóricas. Los estudios radiográficos contrastados pueden ser de utilidad en aquellos enfermos en quienes se sospeche lesiones del intestino delgado.

El estudio más ampliamente utilizado para evaluar el vaciamiento gástrico es la gammagrafía. Por este método, un radioisótopo se une a un sustrato de consistencia sólida y con suficiente contenido calórico para inducir las contracciones fisiológicas gástricas. Uno de los principales problemas al medir el vaciamiento gástrico por gammagrafía era la falta de una técnica universalmente aceptada y estandarizada. Se ha propuesto un protocolo que intenta resolver esta antigua falta de uniformidad en la realización de este estudio, añadiendo credibilidad a los resultados e incrementando su utilidad clínica (22). Usando esta técnica, el límite normal de material gástrico

retenido es de 90, 60 y 10% luego de 1, 2 y 4 horas, respectivamente. Es importante la comunicación del médico tratante con el personal técnico encargado de realizar los estudios de medicina nuclear con el fin de asegurar el apego a este protocolo. Aunque la gravedad de los síntomas no siempre correlaciona con la velocidad del vaciamiento gástrico, su retraso se ha clasificado como leve si la retención es de 10-15%, moderado si es de 15-35% y grave si es mayor de 35% luego de 4 horas.

La gammagrafía implica la exposición a radiación, lo que limita su empleo para evaluar respuesta al tratamiento con estudios repetidos. Las pruebas de aliento con ácido octanóico con C13 o spirulina incorporada al alimento son una forma alternativa de medir el vaciamiento gástrico sin la exposición a radiación y han mostrado una sensibilidad de 80% y especificidad de 89% al compararse con gammagrafía (23). La cápsula inalámbrica inteligente (*wireless motility capsule -WMC*) es un dispositivo que mide la amplitud de las contracciones fásicas, la temperatura y el pH de los segmentos que va atravesando a su paso, que se realiza en forma simple y ambulatoria, y que ha mostrado una sensibilidad de 59-86% y especificidad de 64 a 81% al compararse con gammagrafía (24). Otras alternativas son la medición seccional del antró gástrico mediante ultrasonido o resonancia magnética. Pero todas estas pruebas tienen el inconveniente de la poca disponibilidad y, en algunos casos, de la falta de protocolos sistemáticos para su aplicación.

En general, no es necesario realizar más pruebas en aquellos pacientes en quienes se ha descartado proceso obstructivo, se ha confirmado el retraso en el vaciamiento gástrico y tienen alguna condición predisponente como diabetes. Por lo contrario, la presencia de un estudio de vaciamiento normal descarta la presencia de gastroparesia.

Otras pruebas menos accesibles han sido utilizadas más con fines de investigación o en casos muy seleccionados. La manometría gastro-duodenal se ha empleado para obtener información acerca de la posibilidad de enfermedades miopáticas o neuropáticas, de acuerdo con el patrón de contracción observado. Algunas formas de medir la actividad mioeléctrica del estómago como la electrogastrografía o el mapeo eléctrico multielectrodo de alta resolución son métodos prometedores que permitirán ampliar el conocimiento de la enfermedad, pero carentes de utilidad práctica por ahora (25). Las pruebas de función autonómica como la prueba de sudor, la prueba de inclinación, la medición del segmento RR durante la inspiración profunda y la res-

puesta plasmática del polipéptido pancreático permiten diferenciar el nivel de afección en pacientes con trastornos neuropáticos.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento se pueden resumir en tres puntos clave: restaurar o asegurar un estado nutricio adecuado, corregir o mejorar las alteraciones de la motilidad gástrica y proporcionar alivio sintomático.

Restaurar o asegurar un adecuado estado nutricio

Muchos pacientes con gastroparesia tienen defecitos en su estado nutricional al momento del diagnóstico. Aun cuando la reducción del peso e índice de masa corporal sea modesta, se deben implementar medidas eficientes para corregir y prevenir las deficiencias nutricionales (26). Se recomienda iniciar una dieta blanda, baja en grasa, baja en fibra y en porciones pequeñas y frecuentes, con apoyo de bebidas nutricionales de alto contenido calórico. Algunos nutrientes requieren especial atención en estos casos como la vitamina D, la vitamina B12, el hierro, los folatos, la vitamina E y la tiamina (estos últimos en especial en pacientes con gastrectomía). Si la pérdida de peso continúa a pesar de estas medidas dietéticas en asociación con tratamiento médico adecuado y el paciente es incapaz de mantener su estado de hidratación o amerita internamientos frecuentes, puede ser necesaria la colocación de una sonda naso-yeunal para alimentación. Este tipo de sondas puede colocarse bajo guía radiológica, mediante endoscopía o cirugía, y permiten además la administración de fármacos con regularidad a pesar de la presencia de vómito intermitente. Si la sonda no puede ser retirada por necesidades del enfermo, es preferible la colocación de una gastrostomía con sonda de extensión yeyunal. Estas formas de acceso enteral combinadas tienen la ventaja de permitir la descompresión de la cámara gástrica mediante la gastrostomía, sin interrumpir la administración de la dieta por la sonda yeyunal. Sin embargo, su papel en el tratamiento de la gastroparesia debe limitarse a casos muy seleccionados y algunos expertos sugieren que sólo se consideren como una opción en aquellos pacientes con dilatación del intestino delgado. La instilación directa de los nutrientes al intestino delgado no resuelve el problema subyacente de motilidad gástrica y las sondas con cierta frecuencia son expulsadas en forma retrógrada a la cámara gástrica durante los episodios de vómito. El drenaje a gravedad o la succión continua del líquido gástrico por estas sondas no es recomendable, ya que pueden causar una pérdida crónica de potasio.

Mejorar la motilidad gástrica

Procinéticos. El empleo de estos fármacos siempre ha discursado entre el reconocimiento de su buen efecto terapéutico y el temor a sus efectos indeseables. Su utilidad en la gastroparesia ha sido motivo de revisión reciente (27).

La metoclopramida es un antagonista de receptores periféricos y centrales de dopamina con fuerte acción antiemética, que ha demostrado ser efectivo para acelerar el vaciamiento gástrico, incrementando las contracciones antrales y disminuyendo la relajación receptiva del fondo gástrico. A pesar de su reconocida utilidad y difundido empleo, el problema principal con este fármaco es la frecuente aparición de efectos indeseables, principalmente a nivel del sistema nervioso central como disquinesia en la fase aguda, así como hiperprolactinemia, ansiedad y depresión durante el uso crónico. Algunos autores han informado que hasta 40% de los enfermos suele abandonar este fármaco debido a los efectos indeseables y existe una preocupación creciente por las implicaciones legales que dichos efectos puedan tener en países como Estados Unidos de Norteamérica (23). La dosis habitual del medicamento es de 10 a 20 mg administrados por vía oral 30 min antes de cada alimento, pero existen diversas presentaciones, como las tabletas de liberación prolongada, que pueden emplearse en forma flexible y según los requerimientos de cada caso. La presentación intravenosa permite su empleo parenteral en el ambiente hospitalario que puede sustituirse por las presentaciones orales para manejo ambulatorio. Las guías del Colegio Americano de Gastroenterología sugieren el uso en formas líquidas para reducir la posibilidad de efectos indeseables (28) y recientemente se desarrollado una presentación en spray nasal con aparentes buenos resultados (29).

La domperidona es un antagonista dopamínérigo de los receptores D2 que no cruza la barrera hematoencefálica, por lo que no se asocia disquinesia. Al igual que la metoclopramida, la domperidona ejerce un buen efecto antiemético y mejora la función motora gástrica y la unión esófago-gástrica. Al menos dos estudios recientes con domperidona han demostrado que la mayoría de los pacientes con gastroparesia de etología diversa experimentan mejoría de sus síntomas, particularmente náusea y vómito, con buena tolerancia y adecuado perfil de seguridad (30, 31). En un estudio de cohorte, sólo 12% de los enfermos abandonó el tratamiento por efectos indeseables y ninguno de ellos fue grave (30). Sin embargo, la preocupación por los efectos indeseables de fármaco persiste, principalmente, por el riesgo de

arritmias y muerte súbita que ha limitado su disponibilidad en Estados Unidos y Europa (32, 33).

Los agentes estimulantes no selectivos de los receptores 5HT4 de la serotonina (cisaprida y tegaserod) propician la liberación de acetilcolina en las neuronas del plexo mientérico y han demostrado acelerar el vaciamiento gástrico, estimular la peristalsis e incrementar el tiempo de tránsito orocecal. Su efectividad en el tratamiento de la gastroparesia y el estreñimiento crónico se ha visto opacada por sus efectos indeseables cardiovasculares (34). Aunque ambos medicamentos siguen disponibles en México, se recomienda precaución en enfermos con factores de riesgo cardiovascular, arritmias cardíacas y mayores de 55 años (35). Por lo contrario, no existe preocupación sobre la toxicidad cardíaca con los agonistas selectivos de los receptores 5HT4 de la serotonina (proclopriolide, velusetrag y naronapride), con los agonistas no selectivos de los receptores 5HT4 sin afinidad por HERG ("ether-à-go-go-related gene") y con los agonistas no selectivos sin afinidad por los receptores 5-HT1 (renzaprida, clebopriida, mosaprida). Estos fármacos han demostrado un alto perfil de seguridad, pero la evidencia de su efectividad en el tratamiento de la gastroparesia no existe, es escasa o se encuentra en desarrollo (1).

La eritromicina es un antibiótico macrólido agonista de motilina que estimula la contractilidad entérica. Ha sido empleada para reactivar el vaciamiento gástrico en cuadros agudos de gastroparesia. En estas condiciones, la eritromicina induce ondas de contracción propulsivas de gran amplitud que logran vaciar los sólidos de la cámara gástrica y tanto la administración intravenosa como la oral han demostrado mejorar el vaciamiento gástrico (36). Una revisión sistemática de la literatura demostró que la eritromicina es un potente prokinético, pero destacó la carencia de estudios de buena calidad y las importantes deficiencias metodológicas que limitan el valor de las conclusiones (37). Otros problemas asociados al uso de la eritromicina son el desarrollo de dolor cólico abdominal, la taquifilaxia, además de ototoxicidad, desarrollo de colitis pseudomembranosa, surgimiento de cepas bacterianas resistentes y el riesgo de muerte súbita debido al síndrome de QT largo (38). Además, la eritromicina carece de efecto antiemético, por lo que frecuentemente se debe emplear en combinación con otros fármacos e infortunadamente la presentación parenteral no está disponible en forma regular en México. En la actualidad, se considera una terapia adyuvante que puede añadirse a la metoclopramida, cisaprida o domperidona si el retraso en el vaciamiento gástrico persiste aun cuando se estén empleando dosis

máximas de estos agentes. Otros macrólidos como la azitromicina, la claritromicina y el mitemcinal han demostrado tener un potente efecto prokinético, pero la experiencia en gastroparesia es limitada y las preocupaciones relacionadas a la seguridad no han sido resueltas (1, 39, 40).

Intervenciones pilóricas

Algunos pacientes con gastroparesia, especialmente diabética, pueden tener un tono o presión pilórica anormalmente elevada, lo que se ha denominado "espasmo pilórico". Es lógico pensar que si se vence esta resistencia, se logrará mejorar el vaciamiento gástrico, revertir los síntomas y prevenir o corregir las consecuencias nutricionales. El uso de inyecciones de toxina botulínica tipo A con el fin de crear un bloqueo neuromuscular que condicione relajación del piloro se ha intentado como una alternativa que pudiera mejorar el vaciamiento gástrico. Sin embargo, los resultados obtenidos con esta técnica son conflictivos. Varios estudios retrospectivos o abiertos mostraron beneficio inicial, mientras que dos pequeños estudios aleatorizados y comparativos no pudieron confirmar estas ventajas (41). La heterogeneidad en la selección de los pacientes, las diversas técnicas de inyección y las diferentes dosis empleadas pueden explicar tales discrepancias. Aunque en opinión de expertos la aplicación de la toxina no se recomienda para el tratamiento de la gastroparesia, ésta se sigue utilizando con relativa frecuencia (27). Tomando en cuenta su utilidad potencial, sus escasos efectos indeseables, lo transitorio de su efecto y la necesidad de aplicaciones repetidas, la toxina botulínica debe ser considerada como una alternativa para casos seleccionados (mujeres, menores de 50 años, con gastroparesia idiopática y síntomas refractarios), sin olvidar la necesidad de estudios de buena calidad que confirmen su beneficio (1, 42).

Otras intervenciones como la colocación transpilórica de endoprótesis metálicas cubiertas, la miotomía pilórica per-oral, la piloromiotomía endoscópica y la yeyunostomía endoscópica percutánea han demostrado en series de casos, estudios abiertos, pequeños y retrospectivos, ser procedimientos técnicamente factibles que logran alivio sintomático en una proporción importante de enfermos, con las esperadas complicaciones asociadas. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos y de buen diseño metodológico para confirmar su beneficio. Hasta contar con esta evidencia, y probablemente con un método confiable que permita evaluar la función pilórica y seleccionar a los enfermos, el papel de estas técnicas es incierto (1, 43-45).

Electroestimulación gástrica

La terapia de electroestimulación gástrica (EEG) ha surgido como otra alternativa para casos difíciles o refractarios. Los principales métodos son la estimulación eléctrica gástrica de alta frecuencia (EEGAF) y el marcapasos eléctrico gástrico (MEG). La EEGAF modifica la actividad simpático-vagal y la distensión gástrica sin afectar la actividad eléctrica basal del estómago ni modificar las disritmias. Su papel es controvertido, pues pequeños estudios abiertos han demostrado mejoría importante en la náusea y el vómito (46), mientras que en los estudios controlados de intervención simulada en efecto no ha sido tan claro (47). El MEG ayuda a restablecer el ritmo regular mediante la aplicación de pulsos de corriente constante en la pared del estómago durante un periodo no refractario, para generar una onda extra lenta que se propaga a lo largo de la misma pared gástrica. Pequeños estudios no controlados han sugerido su efecto benéfico, incluyendo una novedosa técnica para la implantación endoscópica de dispositivos miniaturizados (44, 48). Los candidatos potenciales para EEG son pacientes con náusea y vómito graves, que ocurren al menos una vez al día, que han demostrado ser refractarios al tratamiento antiemético agresivo y al uso de prokinéticos durante al menos un año, que requieren hospitalizaciones frecuentes y tienen gran deterioro en su calidad de vida. A pesar de su evidente beneficio, la terapia de EEG no está libre de complicaciones, siendo la infección, la migración del marcapasos y la obstrucción intestinal las más frecuentes, lo que obliga a su retiro en 10% de los casos. Por lo contrario, la EEG no ha demostrado disminuir el dolor, la distensión, la plenitud o el reflujo ácido, por lo que su eficacia es dudosa cuando estos síntomas predominan.

Cirugía

Existe muy poca información acerca de la utilidad de procedimientos quirúrgicos en el tratamiento de la gastroparesia. La gastrectomía tradicionalmente ha sido reservada para el tratamiento de enfermos con gastroparesia postquirúrgica refractaria. Cuando todos los tratamientos, incluyendo EEG, no han podido proporcionar una buena calidad de vida fuera del hospital; la gastrectomía total o subtotal ha demostrado buenos resultados en series de casos y en estudios abiertos con grupos muy pequeños de enfermos (49).

Proporcionar alivio sintomático

Muchas de las medidas anteriormente descritas logran un adecuado alivio sintomático al mejorar la motilidad y favorecer el vaciamiento gástrico. Sin embargo, no todos los síntomas responden a la par de la función motora y algunos, como el dolor, suelen ser de difícil control. Por este motivo, en algunas ocasiones se deben adicionar medidas que coadyuven el alivio sintomático.

Algunos autores recomiendan el inicio de una terapia antiemética concurrente agresiva, haciendo del alivio sintomático el objetivo principal del tratamiento. La prevención y el tratamiento de la náusea y el vómito son especialmente importantes en el paciente con gastroparesia diabética por ser un factor relevante en el control glucémico y en el desarrollo de cetoacidosis. La preferencia de fenotizinas como fármacos de primera elección para el alivio de la náusea se ha modificado debido al riesgo de cardiotoxicidad cuando se emplean en asociación con cisaprida y por los efectos sedantes y extrapiramidales que pueden incrementarse cuando se usan junto con metoclopramida. También se ha informado el uso de difenhidramina con buenos resultados. El ondansetrón, un antagonista de los receptores 5-HT3, previene el vómito bloqueando la conducción de estímulos aferentes por vía vagal hasta el área postrema del cerebro. Es uno de los fármacos antieméticos más efectivos disponibles en uso clínico hasta el momento, pero su elevado costo limita su empleo. La evidencia disponible hasta ahora con ondansetrón y granisetron en pacientes con gastroparesia es muy limitada (50).

La medicina alternativa también ha sido utilizada con la finalidad de aliviar las náuseas y el vómito que aquejan a estos enfermos (51). La acupuntura y la electroacupuntura son las modalidades que han sido mejor estudiadas con respecto de la hipersensibilidad visceral, la acomodación y el vaciamiento gástrico. Aunque existen estudios de buen diseño metodológico, la evidencia es aún insuficiente para recomendar su empleo generalizado. Muchas preguntas no han podido ser contestadas como su mecanismo de acción, la frecuencia y duración ideal de la terapia. Ya que la acupuntura implica pocos efectos indeseables, algunos expertos consideran razonable recomendarla en individuos motivados para usar esta modalidad y en aquellos en quienes se han hecho intentos farmacológicos exhaustivos para el control de sus síntomas.

Al menos dos preparaciones herbolarias han demostrado con estudios de buena calidad metodológica, ayudar al control de la dispepsia funcional.

El Iberogast (STW5, compuesto de 9 hierbas) ha demostrado mejorar los síntomas dispépticos al producir la relajación del fundus y favorecer el vaciamiento gástrico. El Rikkunshito (constituido por 8 componentes entre hierbas, raíces, tallos, frutos y un hongo) que ha logrado disminuir los síntomas, al promover la relajación adaptativa gástrica e incrementar el vaciamiento. La experiencia con ambos compuestos en gastroparesia es muy limitada (52, 53). No se han hecho aún estudios clínicos utilizando marihuana o cannabinoides para el control sintomático en la gastroparesia, aunque los endocannabinoides tienen una amplia gama de efectos sobre la función gastrointestinal.

CONCLUSIONES

La gastroparesia es síndrome caracterizado por retraso en el vaciamiento gástrico, náuseas y vómitos asociados a diversas enfermedades subyacentes. El diagnóstico se basa en descartar la presencia de obstrucción por endoscopía y confirmar las alteraciones del vaciamiento. El tratamiento consiste en corregir o prevenir las alteraciones nutricionales generadas por el síndrome, en propiciar un mejor vaciamiento gástrico y disminuir los síntomas con terapia antiemética. La evidencia científica que avala el empleo de muchas de las medidas terapéuticas es deficiente, pero el avance en el entendimiento y el mejor estudio de esta enfermedad promete un amplio desarrollo en este campo.

Cuadro 1. Etiología de la gastroparesia

Etiología de la gastroparesia

- Diabetes mellitus
- Escleroderma
- Postquirúrgica
 - Post-gastrectomía
 - Post-funduplicatura
 - Post-colectomía
 - Cirugía bariátrica
 - Daño intencional o inadvertido de los nervios vagos
 - Trasplante de corazón-pulmón
- Enfermedades neurológicas
 - Parkinson
 - Esclerosis sistémica progresiva
 - Daño medular
- Enfermedades diversas
 - Amiloidosis
 - Disautonomías
 - Fármacos
 - Síndrome paraneoplásico
- Idiopática

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camilleri M. Novel diet, drugs, and gastric interventions for gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1072-80.
2. Bharucha AE. Epidemiology and natural history of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44:9-19.
3. Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009;136:1225-33.
4. Rao SSC, Parkman HP, McCallum RW, editors. *Handbook of gastrointestinal motility and functional disorders*. 1st edition. Thorofare, NJ: Slack Inc; 2015.
5. Nguyen LA, Snape WJ Jr. Clinical presentation and pathophysiology of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:21-30.
6. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:5-12.
7. Camilleri M, Bharucha AE, FarrChoung RS, Locke GR, Schleck CD, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and type 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012;107:82-8.
8. Camilleri M. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007;356:820-9.
9. Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44:39-57.
10. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2014;43 (10 Pt 2): e279-91.
11. Gyger G, Baron M. Systemic sclerosis: Gastrointestinal disease and its management. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:459-73.
12. Quigley EM. Other forms of gastroparesis: postsurgical, Parkinson, other neurologic diseases, connective tissue disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:69-81.
13. Patrick A, Epstein O. Review article: gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:724-40.
14. Stein B, Everhart KK, Lacy BE. Gastroparesis: A review of current diagnosis and treatment options. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:550-8.
15. Parkman HP. Idiopathic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:59-68.
16. Talley NJ. Functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2015;373:1853-63.
17. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut*. 2014;63:1972-8.
18. Camilleri M. Functional dyspepsia and gastroparesis. *Dig Dis* 2016;34:491-9.
19. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:783-8.
20. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1264-9.
21. Talley SJ, Bytzer P, Hammer J, Young L, Jones M, Horowitz M. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1033-8.
22. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:753-63.
23. 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.
24. Saad RJ. The wireless motility capsule: a one-stop shop for the evaluation of GI motility disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:14.
25. O'Grady G, Abell TL. Gastric arrhythmias in gastroparesis: low- and high-resolution mapping of gastric electrical activity. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:169-84.
26. Parrish CR. Nutritional considerations in the patient with gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:83-95.
27. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:97-111.
28. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18-37.
29. Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide nasal spray reduces symptoms of gastroparesis in women, but not men, with diabetes: Results of a phase 2B randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1256-1263.
30. Ortiz A, Cooper CJ, Alvarez A, et al. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *Am J Med Sci* 2015;349:421-4.
31. Schey R, Saadi M, Midani D, et al. Domperidone to treat symptoms of gastroparesis: benefits and side effects from a large single-center cohort. *Dig Dis Sci* 2016;61:3545-3551.
32. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999;60:422-7.
33. Ehrenpreis ED1, Roginsky G, Alexoff A, Smith DG. Domperidone is commonly prescribed with QT-Interacting drugs: Review of a community-based practice and a postmarketing adverse drug event reporting database. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51:56-62.
34. Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT (4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:745-67.
35. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, y cols. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:149-167.
36. Berthet S, Charpiat B, Mabrut JY. Erythromycin as a prokinetic agent: risk factors. *J Visc Surg* 2010;147:e13-8.
37. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003;98:259-63.
38. Enweluzo C, Aziz F. Gastroparesis: a review of current and emerging treatment options. *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6:161-5.
39. Potter TG, Snider KR. Azithromycin for the treatment of gastroparesis. *Ann Pharmacother* 2013;47:411-5.
40. Takanashi H, Cynshi O. Motilides: a long and winding road: lessons from mitemcinal (GM-611) on diabetic gastroparesis. *Regul Pept* 2009;155:18-23.
41. Ukleja A, Tandon K, Shah K, Alvarez A. Endoscopic botox injections in therapy of refractory gastroparesis. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:790-8.
42. Coleski R, Anderson MA, Hasler WL. Factors associated with symptom response to pyloric injection of botulinum toxin in a large series of gastroparesis patients. *Dig Dis Sci* 2009;54:2634-42.
43. Clarke JO, Snape WJ Jr. Pyloric sphincter therapy: botulinum toxin, stents, and pyloromyotomy. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:127-36.
44. McCarty TR, Rustagi T. Endoscopic treatment of gastroparesis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:6842-9.
45. Lebaras C, Swanstrom LL. Per-oral pyloromyotomy (POP): An emerging application of submucosal tunneling for the treatment of refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016;26:257-70.
46. Chu H, Lin Z, Zhong L, McCallum RW, Hou X. Treatment of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1017-26.
47. McCallum RW, Sarosiek I, Parkman HP, Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms of idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:815-e636.
48. Li FY, Jiang LS, Cheng JQ, et al. Clinical application prospects of gastric pacing for treating postoperative gastric motility disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2055-9.
49. Sarosiek I, Davis B, Eichler E, McCallum RW. Surgical approaches to treatment of gastroparesis: gastric electrical stimulation, pyloroplasty, total gastrectomy and enteral feeding tubes. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:151-67.
50. Hasler WL. Symptomatic management for gastroparesis: antiemetics, analgesics, and symptom modulators. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:113-26.
51. Lee LA, Chen J, Yin J. Complementary and alternative medicine for gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:137-50.
52. Braden B, Caspary W, Börner N, Vinson B, Schneider AR. Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:632-8.
53. Doi H, Sakakibara R, Sato M, et al. Dietary herb extract rikkunshi-to ameliorates gastroparesis in Parkinson's disease: a pilot study. *Eur Neurol* 2014;71:193-5.

Superposición de síntomas gastrointestinales “Síndrome de superposición”

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

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

DEFINICIÓN Y CONCEPTOS GENERALES

Los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) se definen como “una combinación variable de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes no explicados por anomalías estructurales o bioquímicas”. La razón que explica el interés creciente por estos desórdenes se relaciona con su legitimación como entidades diagnósticas, con base en el uso de nuevas técnicas de investigación de la fisiología digestiva, epidemiología y valoración clínica para categorizar estas patologías. De acuerdo con los criterios de Roma, los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) se clasifican principalmente en seis dominios en el caso de la población adulta: trastornos esofágicos, trastornos gastroduodenales, trastornos intestinales, síndrome de dolor abdominal funcional, vesícula biliar y esfínter de Oddi y trastornos anorrectales.

Se acepta hoy día que los síntomas que caracterizan a estos trastornos están biológicamente multideterminados y que varían dependiendo de las influencias culturales, sociales, interpersonales y psicológicas. Este modelo nos proporciona las bases conceptuales para entender que los síntomas digestivos no son fácilmente atribuibles a patologías específicas y, además, proporciona un sustento para la aplicación de formas de enfoque psicológico variado asociado al manejo sintomático y biológico específico.

Estudios epidemiológicos publicados en las últimas dos décadas han reportado la coexistencia de síntomas gastrointestinales altos y bajos sugestivos de un TFGI en un mismo paciente. Un estudio epidemiológico realizado en el Condado de Olmsted, Minnesota, que incluyó un total de 643 pacientes, reportó que entre 4 y 9% de la población estudiada presentaba superposición de dos TFGI, y entre 1 y 4% hasta tres (1). A estos pacientes que cumplen con los criterios de Roma para más de un TFGI, se

les conoce como portadores de un “síndrome de superposición”.

Aunque los trastornos digestivos son múltiples, los más frecuentes y que explican la mayoría de las consultas al médico general y al gastroenterólogo son los funcionales: la dispepsia funcional (DF), el síndrome del intestino irritable (SII) y el reflujo gástrico (ERGE).

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

A pesar de que el síndrome de intestino irritable (SII) se ha definido y clasificado como un trastorno funcional intestinal, éste también puede presentarse con síntomas gastrointestinales altos y superponerse con otros TFGI del tracto digestivo superior (2, 3). La coexistencia de síntomas gastrointestinales superiores en pacientes con SII ha sido reportada en varios estudios. Aplicando los criterios de Roma II, Talley y cols. observaron que la indigestión (48.7%), la náusea (46.1%), la saciedad temprana (42.7%), la pérdida de apetito (32.9%) y la pirosis (32.9%) fueron los síntomas gastrointestinales superiores más comunes en los pacientes con SII-E. Los sujetos con SII-D se quejaron más comúnmente de náuseas (47.7%), pirosis (40.9%), indigestión (36.4%) y saciedad temprana (25%) (4).

Un estudio multicéntrico llevado a cabo en China ha demostrado que entre 735 pacientes consecutivos con SII, 449 (61%) tenían uno o más síntomas gastrointestinales superiores al menos una vez a la semana en los últimos 3 meses. La plenitud postprandial (30.6%), el eructo (27.1%) y la regurgitación (21.8%) fueron los tres síntomas de GI más prevalentes en el SII. La dispepsia funcional (DF, 36.7%), trastornos del eructo (27.1%) y la pirosis funcional (PF, 16.3%) fueron los tres TFGI superiores más frecuentes en pacientes con SII. El sexo femenino, ser divorciado o viudo en comparación con el estar casado, el esfuerzo en la defecación,

la reducción del movimiento intestinal, el SII mixto, la distensión abdominal, el dolor abdominal leve y el malestar moderado se asociaron positivamente con la superposición de SII con DF. El sexo femenino, el consumo de bebidas alcohólicas, el malestar abdominal moderado y la distensión leve a moderada fueron factores de riesgo independientes para la superposición de trastornos del eructo con SII (5).

DISPEPSIA FUNCIONAL

La superposición entre subgrupos internos de pacientes con dispepsia funcional se reconoce ahora como superposición entre el síndrome de molestias (“distrés”) postprandiales (SDP) y el síndrome de dolor epigástrico (SDE), de acuerdo con la clasificación de Roma III y IV. En una revisión de la literatura publicada en el año 2014 (6), se observó que la superposición entre PDS y EPS varió entre 5.6 y 62.3%. Las diferencias en la superposición entre estos dos subtipos puede deberse a la elección de los sujetos de los estudios (pacientes ambulatorios o población general), así como el origen étnico de los pacientes.

Por ejemplo, Vakil y cols. (7) seleccionaron estrictamente a pacientes con DF sin hallazgos endoscópicos positivos, así como con exposición normal del esófago al ácido y con probabilidad de asociación de síntomas (PAS) normal evaluada mediante pHmetría esofágica de 24 horas. Lo estricto en esta selección podría estar asociado al mayor grado de superposición entre ambos subgrupos de DF. Curiosamente, se observó un grado de superposición de SDP y SDE significativamente mayor en pacientes ambulatorios comparado con la población general ($P < 0.05$). Estos hallazgos sugieren que los pacientes ambulatorios o de hospital se quejan de dos o más síntomas en comparación con los sujetos con dispepsia no investigada, por lo cual, los sujetos con múltiples síntomas pueden ser más propensos a requerir terapia farmacológica. Se desconoce si la gastroparesia pueda ser incluida en este tipo de superposición.

En muchos estudios se ha observado la coexistencia de dispepsia funcional (DF) en sujetos con SII. La prevalencia de DF entre SII fue de 66 a 96% en estudios realizados en países occidentales (8-11). Sin embargo, en los estudios de Corea y Hong Kong, la prevalencia reportada fue de 56.1 y 73.7% (12-13). Los resultados de un meta-análisis publicado en el año 2010, el cual incluyó 239 artículos, de los cuales 150 reportaron prevalencia de dispepsia y 19 la proporción de SII en dispepsia, la prevalencia de dispepsia fue de 27% (IC 95% 23-31), y la de

SII en DF fue de 37% (IC 95% 30-45), comparado con 7% (IC 95% 5-10) en sujetos sin dispepsia. El riesgo de tener SII en sujetos con dispepsia fue ocho veces mayor que en la población sin dispepsia (OR 8, IC 95% 5.74-11.16). El grado de superposición SII-DF varió entre 15 y 42%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, siendo mayor en el caso de los criterios de Roma I y II comparado con los criterios de Manning (14) (Tabla 1).

La mayor frecuencia del sexo femenino en la superposición de SII con DF es consistente en reportes de estudios de poblaciones asiáticas y occidentales (15, 16). Se ha reportado que existen diferencias de género en la motilidad gastrointestinal y en los patrones de activación cerebral a estímulos viscerales en pacientes SII (17). El aumento de la sensibilidad visceral y las hormonas gonadales femeninas pueden ser responsables de este predominio observado en las mujeres (15). Varios estudios han demostrado que el SII y la DF son más prevalentes en individuos con bajo nivel educativo (18-21). El resultado de los estudios sugiere que la superposición de SII y DF comparte mecanismos fisiopatológicos comunes y generales del intestino, incluyendo trastornos de la motilidad y sensibilidad visceral (22).

REFLUJO GASTROESOFÁGICO, ERNE Y PIROSIS FUNCIONAL

En lo que respecta a la superposición de pirosis funcional (PF) con la dispepsia, en 2009 se reportó un estudio que evaluó la presencia de dispepsia en diferentes grupos de pacientes con síntomas de RGE y endoscopía negativa (ERNE) (23). En dicho estudio fueron incluidos 200 pacientes sin tratamiento, a quienes se les realizó medición ambulatoria de 24 horas de pH-metría esofágica con impedancia, observando que 41% presentó exposición anormal al ácido, con índice de síntomas positivo (esófago hiper sensible), y 27% presentaba exposición normal al ácido e índice de síntomas negativo (pirosis funcional). Al comparar los tres grupos, los pacientes con PF reportaron con mayor frecuencia síntomas de dismotilidad gástrica, incluyendo plenitud postprandial, saciedad temprana y náusea, comparado con los otros dos grupos.

La evidencia epidemiológica con respecto de la prevalencia en la sobreposición de pirosis funcional (PF) en sujetos con SII es escasa, en un estudio coreano se informó que la pirosis funcional era el trastorno esofágico funcional más frecuente tanto en las clínicas primarias como en los hospitales terciarios, utilizando los criterios de Roma III (24). El estudio multicéntrico chino, previamente citado (5),

Tabla 1. Razón de momios para SII en dispepsia, comparada con pacientes sin dispepsia y de acuerdo con los criterios diagnósticos utilizados para definir dispepsia y SII (adaptado de la referencia 14)

	Estudios	Pacientes	OR	IC 95%	P
Todos los estudios	19	18,173	8.00	5.74-11.16	<.001
Definición amplia de dispepsia	6	5,450	4.85	2.25-10.45	<.001
Dispepsia Roma I	4	5,236	10.32	6.41-16.61	<.001
Dispepsia Roma II	6	5,853	13.05	3.11-54.73	<.001
Epigastralgia o dolor alto	5	6,433	7.44	5.49-10.07	.01
SII Manning	6	4,611	4.52	3.18-6.42	.03
SII Roma I	7	7,629	7.63	4.16-13.98	<.001
SII Roma II	4	74,079	13.33	6.41-27.70	<.001
Definición amplia de dispepsia + Manning SII	4	3,461	4.30	2.43-7.60	.01
Epigastralgia o dolor alto + Roma I SII	4	4,415	7.29	4.77-11.16	.04
Dispepsia Roma II + SII	4	3,999	7.89	1.26-49.47	<.00

mostró que la PF era el trastorno esofágico funcional más prevalente entre los pacientes chinos con SII. La frecuencia de PF entre el SII fue de 16.3%, lo que fue ligeramente superior al del estudio de Corea (12.7%).

En otro estudio coreano cuyo objetivo principal fue el determinar la superposición de la ERGE y de la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) con otros TFGI de acuerdo con los criterios de Roma III, así como de comparar la prevalencia de estos TFGI y de sus subtipos en pacientes con ERGE y ERNE (25), la población del estudio incluyó a 2 388 sujetos (55.9% varones, con una media de edad de 43.2 años), sometidos a endoscopía del tracto digestivo superior en un programa de escrutinio. A los sujetos se les preguntó sobre la historia demográfica, médica y social utilizando un cuestionario estructurado, y se evaluó la existencia de DF y SII según los criterios de Roma III. Los sujetos con ERGE fueron 286 (12.0%, hombres 88.5%, media de edad de 42.8 años) y 74

sujetos tenían ERNE (3.1%), mientras que la prevalencia de DF y SII fue de 8.1 y 10.1%, respectivamente. La proporción de DF y SII en ERNE fue mayor que en sujetos con ERGE (74.3% vs. 10.5%, $p = 0.000$, 41.9% vs. 11.2%, $p = 0.000$, respectivamente). En el grupo de pacientes con ERNE, el subtipo de DF del síndrome de dolor epigástrico (EPS) fue más prevalente que el de síndrome de malestar postprandial (PDS). De acuerdo con el análisis de regresión múltiple, el puntaje de somatización alto y la presencia de DF aumentó el cociente de posibilidad (OR) para ERNE. Sin embargo, el sexo masculino y el ser fumador actual fueron factores de riesgo significativos para ERGE erosiva.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN MÉXICO

A pesar de que los estudios epidemiológicos realizados en nuestro país son aún pocos, existen trabajos publicados de los cuales es posible tener un estimado de la prevalencia de superposición de síntomas

analizando la información; como es el caso del trabajo “SII alivia I” publicado por el Grupo Mexicano de Trabajo en SII (26), en el cual se observa que en pacientes portadores de SII existe frecuente superposición con otros TFGI, sobre todo con la DF, y que los pacientes portadores de SII-M –que de acuerdo con los resultados es el subtipo de SII más prevalente en nuestro país– presentan una mayor superposición de síntomas GI superiores como saciedad temprana, plenitud gástrica postprandial, náusea, vómito y eructos frecuentes.

En fecha más reciente, fue publicado un libro con información muy valiosa sobre la prevalencia de los TFGI a lo largo y ancho de la República mexicana, analizando además las características demográficas, socioeconómicas, ocupación y escolaridad de los sujetos evaluados. El Dr. Remes-Troche y cols. (27) evaluaron un total de 3 925 sujetos [2 227 mujeres (56.7%) edad promedio 39.8 + 13 años]. En el análisis específico acerca de la superposición de los TFGI, el Dr. Gómez-Escudero encontró una prevalencia de superposición de ERGE – DF en 3.9% (IC 95% 3.3 a 4.6, n= 133), superposición de ERGE – SII de 1.1 (IC 95% .7 a 1.5%, n= 37) y de DF-SII en .9% (IC 95% .4 a .9, n= 31). Asimismo, se observó que 21 sujetos presentaban criterios para superposición de los tres TFGI (ERGE, DF y SII) .6% (IC 95% .4 a .9) (28) (tabla 2).

Como punto de comparación con lo que sucede en otro país y en otro continente, un estudio realizado en Dinamarca, el cual incluyó a 100 000 indi-

viduos de edad mayor a 20 años, de la población general y seleccionados al azar, fueron encuestados vía web aplicándoles un cuestionario con preguntas respecto de DF y SII que se extrajeron del cuestionario modular de Roma III para adultos. Las preguntas relacionadas con la ERGE se desarrollaron con base en la definición de Montreal. Las estimaciones de prevalencia para ERGE, DF y SII se calcularon en total y por separado para mujeres, varones y para cuatro grupos de edad. La tasa de respuesta global de los sujetos seleccionados fue de 52.2%. La prevalencia de ERGE, DF y SII fue de 11.2%, 7.7% y 10.5%, respectivamente, y se observó superposición entre dos o tres de estas condiciones entre 6.5% de los encuestados. Entre los individuos que cumplen los criterios de una o más de las afecciones ERGE, DF y SII, 30.7% presentaba superposición entre dos o las tres condiciones (28).

Los resultados de todos los estudios mencionados son muy importantes, ya que tanto la ERGE, DF y SII tienen una repercusión negativa en la calidad de vida, y las personas con superposición entre dos o las tres entidades son las más afectadas y presentan síntomas más severos. Siempre que diagnosticamos a un sujeto con ERGE, DF y SII debemos sospechar que puede presentar de manera simultánea síntomas característicos de otro u otros TFGI.

Es importante llevar a cabo futuras investigaciones con el objetivo de averiguar la mejor manera de tratar al grupo de pacientes con superposición entre dos o tres de estas condiciones clínicas.

Tabla 2. Prevalencia de superposición de los principales TFGI en México (tomado de referencia 27)

Tipo de superposición	n	%	IC 95%
ERGE con DF	133	3.9	3.3 a 4.6
ERGE con SII	37	1.1	.7 a 1.5
DF con SII	31	.9	.6 a 1.2
ERGE + DF + SII	21	.6	.4 a .9

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Locke GR III, Zinsmeister AR, Fett SL y cols. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:29-34.
- Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: A systemic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97:1910-5.
- Rhee PL. Definition and epidemiology of irritable bowel syndrome. *Korean J. Gastroenterol.* 2006; 47:94-100.
- Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE y cols. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98:2454-9.
- Xin Yao, Yung Sheng Yang, Li Hong Kui y cols. The overlap of upper functional gastrointestinal disorders with irritable bowel syndrome in Chinese outpatients: A multicenter study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016;31(9):1584-1593.
- Yasuhiro Fujiwara and Tetsuo Arakawa. Overlap in Patients With Dyspepsia/Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:447-457.
- Vakil N, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol* 2013;108:767-774.
- Papatheodoridis GV, Karamanolis DG. Prevalence and impact of upper and lower gastrointestinal symptoms in the Greek urban general population. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005;40:412-21.
- Minocha A, Chad W, Do W, Johnson WD. Racial differences in epidemiology of irritable bowel syndrome alone, un-investigated dyspepsia alone, and “overlap syndrome” among African Americans compared to Caucasians: A population-based study. *Dig. Dis. Sci.* 2006;51:218-26.
- Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G y cols. Dyspeptic symptoms and gastric emptying in the irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97:2738-43.
- Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: Overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-80.
- Hu WH, Wong WM, Lam CL y cols. Anxiety but not depression determines health care-seeking behavior in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002;16:2081-8.
- Park JM, Choi MG, Cho YK y cols. Functional gastrointestinal disorders diagnosed by Rome III questionnaire in Korea. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011;17:279-86.
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:401-409.
- Fujiwara Y, Kubo M, Kohata Y y cols. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern. Med.* 2011;50:2443-7.
- Schmulson M, Lee OY, Chang L, y cols. Symptom differences in moderate to severe IBS patients based on predominant bowel habit. *Am. J. Gastroenterol.* 1999;94:2929-35.
- Chang L, Toner BB, Fukudo S y cols. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1435-46.
- Farzaneh N, Ghobaklou M, Moghimi-Dehkordi B, Naderi N, Fadai F. Effects of demographic factors, body mass index, alcohol drinking and smoking habits on irritable bowel syndrome: A case control study. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2013;3:391-6.
- Celebi S, Acik Y, Deveci SE et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;19:738-43.
- Kim SE, Park HK, Kim N y cols. Prevalence and risk factors of functional dyspepsia: A nationwide multicenter prospective study in Korea. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014;48:e12-8.
- Barzkar M, Pourhoseingholi MA, Habibi M y cols. Uninvestigated dyspepsia and its related factors in an Iranian community. *Saudi Med. J.* 2009;30:397-402.
- Corsetti M, Caenepeel P, Fischler B, y cols. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99:1152-9.
- Savarino E, Pohl D, Zentilin P, y cols. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* 2009;58:1185-91.

24. Park JM, Choi MG, Cho YK y cols. Functional gastrointestinal disorders diagnosed by Rome III questionnaire in Korea. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011;17:279-86.
25. Young Wook Noh, Hye-Kyung Jung, Seong-Eun Kim y cols. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:148-156.
26. Remes-Troche JM, editor. Síntomas gastrointestinales en México –Un estudio epidemiológico- SIGAME. 1ra. Edición. México: Editorial ASECOM; 2015.
27. Gómez-Escudero O. Sobreposición de trastornos uncionales digestivos. En: Remes-Troche JM, editor. Síntomas gastrointestinales en México –Un estudio epidemiológico- SIGAME. 1ra. Edición. México: Editorial ASECOM; 2015:160-178.
28. Rasmussen S, Holm Jensen T, Lund Henriksen S y cols. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2015;50:162-169.

Sensibilidad al Gluten No Celiaca: relevancia del problema

Dr. Orestes de Jesús Cobos Quevedo,
Dr. Gildardo Alfonso Hernández Hernández y Dr. José María Remes Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz, México

INTRODUCCIÓN

Los trastornos relacionados con el gluten representan una serie de condiciones desencadenadas por la ingestión de cereales y granos en individuos genéticamente susceptibles o con predisposición autoinmune (1). El trigo es uno de los cereales que más se producen y consumen a nivel mundial debido a su sencillez para ser cultivado en diversas condiciones climáticas, su valor nutricional y sus características organolépticas. El trigo, al igual que la cebada y el centeno, contienen 2 grupos de moléculas que pudieran inducir o desencadenar síntomas digestivos: los carbohidratos no digeribles y proteínas (2). El gluten representa cerca de 80% de las proteínas del trigo, mientras que el restante 20% está constituido por glucoproteínas que actúan como las enzimas inhibidores de alfa-amilasa y tripsina, y la lecitina. Además, durante su proceso digestivo, el trigo libera péptidos bioactivos que pueden tener actividad agonista opioides, denominados exorfinas (3). Tanto el gluten como los otros compuestos están implicados en la patogénesis de los trastornos relacionados con su ingesta y el espectro clínico es variado, y a veces difícil de identificar.

¿QUÉ ES EL GLUTEN?

El gluten es una glucoproteína presente principalmente en trigo, cebada y centeno (4). Está constituido por cuatro grupos de proteínas que se separan por sus características físico-químicas en: a) prolaminas (solubles en alcohol), b) gluteninas (solubles en ácido y álcalis débiles), c) globulinas, y d) albúmina. La gliadina, principal estimulante antigénico en los pacientes con susceptibilidad genética para desarrollar la enfermedad celíaca (EC), es una prolamina rica en glutamina y prolina y es la responsable de darle la elasticidad y textura a las harinas (5). Hasta ahora, se ha considerado que las gluteninas son inocuas aunque estudios recientes han señalado que las de peso molecular elevado pueden exa-

cerbar los síntomas en algunos enfermos celiacos. La hidrólisis incompleta de la gliadina, por la deficiencia natural de proteasas en el intestino humano, condiciona la formación de segmentos peptídicos de diferente tamaño que, bajo condiciones apropiadas, son capaces de ejercer efectos deletéreos en la mucosa del intestino (6). Algunos aumentan la permeabilidad intestinal, otros son citotóxicos o altamente inmunogénicos. De cualquier forma, deben atravesar la barrera intestinal para ejercer sus efectos nocivos. La liberación de zonulina, una proteína de las uniones apretadas de los enterocitos, aumenta la permeabilidad intestinal permitiendo el paso de moléculas a la submucosa (4, 5). En la lámina propia la gliadina reacciona con la transglutaminasa tisular (tTG-2) que la desamina cambiando su carga positiva a negativa que le confiere mayor afinidad con la membrana celular de macrófagos y células dendríticas que la presentan a linfocitos CD4+/HLA DQ2/DQ8 (4, 5). El linfocito T activado estimula, a través de linfocinas, interferón y factor de necrosis tumoral, entre otros mediadores de la inflamación a miofibroblastos, que producen metaproteínas y linfocitos B que elaboran anticuerpos específicos (anticuerpos anti-transglutaminasa tisular, anti-endomisio y anti-gliadina). El resultado final es la inflamación persistente de la mucosa con hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades en los pacientes con EC (4, 5).

Por otro lado, se ha demostrado que la lecitina y los inhibidores de la tripsina-amilasa (ITA) pudieran inducir alteraciones en la permeabilidad intestinal y una respuesta innata aberrante (no alérgica) que genera síntomas gastrointestinales crónicos, en ausencia o además del daño generado por la gliadina (2). Finalmente, algunos componentes del trigo o de otros granos pudieran desencadenar una respuesta asociada a Ig-E de forma sistémica produciendo una reacción de tipo alérgico (7).

EL ESPECTRO DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL GLUTEN

Actualmente se reconocen varias condiciones asociadas con la ingesta de gluten y proteínas relacionadas, pero las más comunes son la Enfermedad Celiaca (EC), la Sensibilidad a Gluten no celíaca EC (SGNC) y la alergia al trigo (8, 9).

1. Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC), esprúe celíaco o enteropatía sensible al gluten, es una enfermedad que se caracteriza por absorción intestinal deficiente secundaria a la inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado causado por la exposición al gluten de la dieta y que afecta a individuos genéticamente predispuestos (8-10). Como se menciona en la definición, existen dos situaciones predominantes para el desarrollo de la enfermedad: a) la predisposición genética y b) el contacto con el antígeno (gluten y proteínas relacionadas) (8-10). La asociación entre EC y genes HLA clase II variedad DQ2 y DQ8 es bien conocida. El HLA-DQ2 se encuentra en 95% de los pacientes con EC, mientras que el HLA-DQ8 en los restantes. La EC tiene una franca asociación con otros padecimientos autoinmunes como la enfermedad tiroidea autoinmune, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria y DM tipo I, entre otras (8-10). Además, esta enfermedad se caracteriza por la producción de autoanticuerpos altamente sensibles y específicos como los anticuerpos antigliadina (AAG), antiendomisio (AAE) y anti transglutaminasa tisular (AtTG) (11).

El espectro clínico de la EC es muy amplio, y si bien las manifestaciones gastrointestinales pueden ser las más evidentes, existen manifestaciones extraintestinales que deben de hacer sospechar de la existencia de esta enfermedad. La gran variedad de manifestaciones clínicas implica que para establecer un diagnóstico debe tenerse un alto índice de sospecha. De acuerdo con el consenso de Oslo (9) sobre las definiciones y términos relacionados con la ingesta de gluten y proteínas relacionadas, las variedades clínicas de la EC son:

a. EC asintomática, subclínica o silente: estos sujetos sin síntomas frecuentemente son diagnosticados durante programas de escrutinio o pesquisas de la enfermedad y muchos de ellos son familiares de pacientes con EC o condiciones de alto riesgo asociadas como las enfermedades autoinmunes.

b. EC sintomática: Individuos con manifestaciones clínicas como distensión, dolor abdominal, diarrea y/o fatiga asociados con la ingesta de gluten y que tienen hallazgos histológicos característicos y serología positiva.

c. EC clásica o típica: individuos con manifestaciones gastrointestinales típicas como diarrea, pérdida de peso y malabsorción, con anticuerpos positivos y biopsia diagnóstica. Estos pacientes frecuentemente tienen grados variables de desnutrición y deficiencias vitamínicas.

d. EC atípica: individuos con manifestaciones atípicas (pacientes con síntomas de intestino irritable, dispepsia, alteración de pruebas de función hepática) o extraintestinales (anemia, ataxia, infertilidad, osteoporosis, dermatitis herpetiforme) y que tienen alteraciones histológicas evidentes con serología positiva.

e. EC potencial: pacientes con probables manifestaciones clínicas, anticuerpos positivos y sin cambios histológicos característicos. Muchos de estos sujetos son familiares en primer grado de pacientes con diagnóstico ya establecido de enfermedad celíaca.

f. EC latente: pacientes con susceptibilidad genética, con anticuerpos positivos, pero sin manifestaciones clínicas o histológicas. De acuerdo con el consenso de Oslo (9), esta entidad puede confundirse con la EC potencial, por lo que se recomienda que este término ya no se utilice.

g. EC refractaria: consiste en la presencia de síntomas y malabsorción persistente con evidencia de atrofia a pesar de una dieta libre de gluten en los últimos 12 meses. Se reconocen en la actualidad dos variantes, la tipo I y la tipo II. La EC refractaria tipo I se caracteriza por que los fenotipos de los linfocitos intraepiteliales son normales, mientras que la tipo II se caracteriza por tener la presencia de clonas aberrantes (no expresan CD3, CD4 ni CD8) y puede entonces asociarse al desarrollo de linfomas.

2. Sensibilidad al Gluten No Celiaca

La SGNC es una entidad mal definida que agrupa a personas con síntomas similares al síndrome de intestino irritable y que carecen de los marcadores serológicos y de la predisposición genética que caracteriza a la EC (1). De acuerdo con el consenso de

Oslo (9), el término Sensibilidad al Gluten No Celíaca (SGNC) implica la presencia de síntomas gastrointestinales que son precipitados por la ingesta de gluten en sujetos a los cuales se les ha excluido el diagnóstico de EC mediante serología e histología. Esta entidad, a diferencia de la EC, se visualiza como una enfermedad "sintomática" donde no existe ningún riesgo y ninguna complicación, sin embargo, se desconoce cuál es el efecto de la exclusión del gluten de la dieta a largo plazo en estos pacientes (tabla 1). Parece ser más frecuente (6% de la población) que la EC y aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos, se han descrito alteraciones en la permeabilidad intestinal y producción de interleucinas y otras citocinas que sugieren, a diferencia de lo demostrado en personas con EC, la participación preponderante de la inmunidad innata (12). Como se mencionó anteriormente, pudiera ser que además del gluten, otras proteínas presentes en los cereales como los inhibidores de la tripsina-amilasa (ITA), la lecitina y las exotoxinas pudieran ser responsables de esta entidad (13, 14). Los ITA tienen la capacidad de activar a linfocitos reguladores TLR4, lo que sugiere que la respuesta inmune innata en el intestino delgado desempeña un papel fundamental en la inflamación y alteración de la permeabilidad intestinal de los pacientes con Sensibilidad al Gluten No Celíaca.

El papel protagónico del gluten en el desarrollo de síntomas, sobre todo en las personas con SGNC, ha provocado un crecimiento desmedido de la industria de alimentos libres de gluten que la han convertido en una de los más rentables y lucrativas del mundo, sin justificación alguna (15). El conocimiento de que algunas personas presentan síntomas abdominales cuando consumen productos con gluten, pero sin criterios para integrar el diagnóstico de EC, ha motivado numerosas reuniones con la idea de clasificar, de manera más apropiada, a los trastornos relacionados con la ingesta de gluten. Dentro de este grupo de enfermos, la SGNC ha ido ganando un sitio importante. Por un lado, parece ser más frecuente que la EC, y por el otro, es una fuente importante de ingresos, ya que personas sin una clara necesidad consumen productos libres de gluten (16).

3. Alergia al trigo

La alergia al trigo (AT) es una entidad mucho menos frecuente y se caracteriza por una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE y por la aparición de síntomas gastrointestinales, manifestaciones dermatológicas y sistémicas que pudieran ser incluso

desencadenadas por otros componentes del trigo diferente del gluten (7). Esto es mucho menos común y se estima que ocurre en 0.1% de la población mundial (menos de 300 000 pacientes) (7). Como en todas las alergias, la sensibilización antigenica ocurre desde el nacimiento y la fisiopatológica radica en reacciones cruzadas entre alérgenos, basófilos y mastocitos mediadas por IgE.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL GLUTEN EN MÉXICO

La población mexicana es una población muy especial, ya que está compuesta en su mayoría de mestizos que tienen una proporción de genes en 56% de indígenas nativos de América, 40% caucásicos y 4% afroamericanos (17). En 2006, se reportó el primer estudio poblacional de detección serológica de EC en suero de donadores de sangre sanos en México (n= 1009), demostrando una inesperada alta prevalencia de positividad para tTGA-IgA (2.6%) (18). Dos estudios posteriores demostraron que probablemente la prevalencia real fluctúa entre 0.7 a 1.1% (IC 95%, 1.6-3.2%) (19, 20). En un estudio más reciente de nuestro grupo, resultó que 0.9% de la población mexicana puede tener EC (21). De tal forma que se estima que entre 800 000 a 1 000 000 de personas en México tienen EC y pudieran beneficiarse de una dieta libre de gluten. Se considera que existen poblaciones susceptibles o grupo de alto riesgo de padecer EC.

En México se ha determinado que 6% de los pacientes adultos con DM tipo 1 (22), 9% de los niños con DM tipo 1 (23), 3.5% de mujeres con infertilidad (24), 3.24% de los pacientes que están diagnosticados con síndrome del intestino irritable (25) y hasta 23% de los niños con síndrome de Williams-Beuren (26) padecen enfermedad celiaca.

Por otra parte, la SGNC es mucho más frecuente y se estima que entre 10 y 25% de la población pudiera tener síntomas relacionados con la ingesta de gluten clasificables como SGNC (1, 4, 5). En dos trabajos realizados por nuestro grupo en sujetos con síntomas de síndrome del intestino irritable (n= 336) y dispepsias (n= 100), se estimó que la prevalencia de SGNC fue de 24 y 25%, respectivamente (27, 28). En un estudio reciente, realizado en 1 238 sujetos de población del estado de Sinaloa, mediante un cuestionario auto administrado (no valoración por serología ni diagnóstico médico), se estableció que 11.9% (9.9-13.5) de los sujetos presentaba reacciones adversas al ingerir gluten, pudiendo ser 0.72% alérgicos al gluten, 0.08% padecer EC y 0.97% sufrir de SGNC (29).

DIAGNÓSTICO

Respecto del diagnóstico de los trastornos relacionados con el gluten es claro que para la EC la piedra fundamental es la serología de los hallazgos histológicos. En la actualidad, el diagnóstico de EC se debe sustentar en el cuadro clínico, los hallazgos histológicos y la positividad para los anticuerpos asociados con la enfermedad. Los marcadores más utilizados en la actualidad son los AAG, los AAE y los AtTG. Hace algunos años, los AAG (IgA e IgG) fueron útiles para establecer el diagnóstico de EC y para monitorizar la respuesta al tratamiento dietético. Sin embargo, actualmente no se recomienda su uso debido a su baja especificidad, además de que existen pruebas con mayor capacidad diagnóstica. La sensibilidad y especificidad de los AAE IgA es de 85-98% y 97-100%, respectivamente (11, 30). Sin embargo, esta técnica resulta ser laboriosa, costosa y poco accesible, por lo que actualmente se considera a los AtTG como la prueba más útil para diagnosticar EC (32). Dicha prueba es más fácil de realizar, menos costosas y más accesibles que las técnicas de inmunofluorescencia para detectar AAE. Recientemente, se han desarrollado pruebas de nueva generación que permiten detectar péptidos deaminados sintéticos derivados de la gliadina que han demostrado tener mejor rendimiento diagnóstico que las pruebas anteriormente descritas (31). Incluso las recomendaciones actuales sugieren combinaciones de pruebas que pudieran dar una certeza diagnóstica muy alta, como por ejemplo IgA a-tTG + IgG a-DGP, que pudieran incluso evitar las biopsias duodenales (32).

Las alteraciones histológicas de la mucosa intestinal en pacientes con EC no tratada se caracterizan por aplanamiento de la mucosa con reducción en la altura de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. El espesor de la mucosa da la apariencia de estar engrosada debido a las criptas hiperplásicas y a la infiltración de la lámina propia por linfocitos intestinales y células plasmáticas. Otro hallazgo característico es la infiltración intraepitelial por linfocitos intestinales. Debido al espectro clínico tan amplio, en la actualidad se considera a la clasificación de Marsh-Oberhuber (33) como la mejor forma de establecer el diagnóstico histopatológico de la enfermedad celíaca.

Un algoritmo propuesto para la evaluación de pacientes con sospecha de EC se muestra en la figura 1. Por otra parte, para el diagnóstico de SGNC y AT es importante descartar que exista la EC con base en estudios serológicos. Sin embargo, algunos pacientes que sufren de SGNC pueden tener AAG po-

sitivos, pero siempre tendrán AAE y AtTG negativos (1, 8, 9). Histológicamente, los pacientes con SGNC no tienen atrofia de vellosidades ni linfocitosis intraepitelial, pero se ha descrito que en estos casos la eosinofilia duodenal pudiera ser un hallazgo característico. En la figura 2 se propone un algoritmo diagnóstico para establecer el diagnóstico diferencial entre EC, SGNC y alergia al trigo.

TRATAMIENTO: BENEFICIOS Y RIESGOS DE UNA DIETA SIN GLUTEN

No queda duda de que todo sujeto con diagnóstico confirmado de EC debe someterse a una dieta estricta libre de gluten, ya que se ha demostrado que esto mejora deficiencias nutricionales (p. j., anemia por deficiencia de hierro), osteoporosis e incluso evita el desarrollo de neoplasias gastrointestinales, en especial los linfomas. Evidentemente, existe una mejoría sintomática, e incluso algunas manifestaciones extraintestinales o condiciones asociadas con la EC pueden mejorar. Además, existe evidencia de que, contrario a lo que se piensa, los pacientes con EC después de dejar el gluten aumentan de peso y de IMC (34, 35). Recientemente, se ha descrito que los pacientes con EC que incrementan peso tienen riesgo de desarrollar síndrome metabólico después de 1 año de llevar la dieta (36). Aunque el mecanismo de por qué sucede es debatable (al menos parece que estos pacientes con EC regresan a un estado de mejoría basal que los pone en riesgo de síndrome metabólico igual que la población general), la dieta sin gluten es imperativa para los pacientes con enfermedad celíaca.

En el caso de los pacientes con alergia al trigo, realmente la recomendación dietética es una exclusión no nada más de gluten, sino también del trigo de la dieta. En los pacientes con SGNC, si bien no existen complicaciones crónicas ni mortalidad asociada, la dieta se recomienda para el alivio sintomático, y en estos casos la adherencia, aunque no es estricta, se recomienda que dependa de la frecuencia e intensidad de los síntomas.

Las dietas libres de gluten han adquirido mucha popularidad en los últimos años y la gama de alimentos sin gluten cada vez es más amplia en el mercado. Algunas celebridades han contribuido de gran manera en hacer más visibles estos productos y los posibles beneficios que pueden tener en la alimentación, incluyendo la pérdida de peso. Pero ¿hasta qué punto es recomendable la dieta sin gluten?, ¿sería una moda o una necesidad? Lo que es un hecho es que entre 2004 y 2011 el mercado para la venta de los productos libres de gluten creció anualmen-

te cerca de 28% en ventas, alcanzando cerca de los 2.6 billones de dólares en el año 2012 (37). Curiosamente, las ventas se han incrementado en los sujetos que creen que tiene síntomas asociados con la ingesta de gluten, pero sin ser necesariamente pacientes con EC, y por el hecho de creer que una dieta sin gluten es más "sana". A pesar de que se considera que una dieta sin gluten es más sana, la evidencia que apoyó esto es muy escasa y sólo sería aplicable en el caso de los pacientes con EC. Es importante mencionar que en algunos casos, los productos sin gluten pueden llegar a aportar más calorías o grasa en comparación con sus versiones con gluten. Por otra parte, se debe considerar que la adopción de una dieta sin gluten, sin la presencia de EC, puede ser deficiente en diferentes aspectos y originar consecuencias negativas para la salud. Por ejemplo, sabemos que el trigo y otros cereales contienen almidones de tipo fructano, tales como la oligofructosa y la inulina, los cuales son beneficiosos para la creación de una microbiota saludable, ya que estos compuestos interaccionan con las bacterias intestinales en el colon y pueden proteger el intestino, desde algunos tipos de cáncer hasta afecciones inflamatorias y cardiovasculares. El trigo es el cereal más consumido en Estados Unidos y contribuye con aproximadamente 70 y 78 % de la oligofructosa e inulina, respectivamente, en las dietas típicas de América del Norte (38, 39). Los carbohidratos no digeribles derivados del trigo disminuyen la glucemia postprandial y insulinemia, reducen los triglicéridos en ayunas y disminuyen el peso corporal. Se ha demostrado que la oligofructosa mejora el estado inmune, el metabolismo de los lípidos y la absorción de vitaminas y minerales (40).

Así pues, la dieta libre de gluten puede no ser adecuada para todos, ya que este tipo de dieta requiere de un gran control para que no sea deficiente en granos enteros y fibra, consecuentemente, en prebióticos, ya que al eliminar granos de trigo, avena, cebada y centeno podría ocasionar deficiencia de hierro, zinc, vitaminas del complejo B, ácido fólico y niacina (41). Como consecuencia, una persona que tiene una baja ingesta de fibra tiene mayor probabilidad de aumentar de peso y desfavorecer su salud gastrointestinal (aumenta la probabilidad de estreñimiento) e incluso aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares (42).

Un grupo que ha utilizado una dieta sin gluten para el control de los síntomas digestivos son los pacientes con síndrome de intestino irritable. Contrario a lo que se piensa, más que el gluten y los componentes del trigo, la mayoría de estos pacien-

tes mejoran cuando dejan de comer fructosa, oligosacáridos, disacáridos, maltodextrinas y polioles (43), por lo que evitar el gluten en esta población de sujetos pudiera tener más riesgos que beneficios. Recientemente se ha descrito que el consumir una dieta sin gluten puede modificar la microbiota intestinal produciendo así efectos deletéreos. En un estudio de 10 voluntarios sanos que consumieron una dieta libre de gluten durante 1 mes se demostró que hubo una disminución significativa de bifidobacterias, lactobacilos, *Clostridium lituseurense* y *Faecalibacterium prausnitzii*, y un aumento significativo de enterobacterias y *E. coli* (44). Contrario a este estudio, el aumento de la ingesta de trigo de grano entero ha sido asociado a un incremento en microbiota que se reconoce como causa de efectos benéficos a la salud. Por ejemplo, en un ensayo doble ciego, aleatorizado, cruzado, consistente en dos dietas de 3 semanas (con un periodo de lavado de 2 semanas en el medio), 31 mujeres y hombres sanos añadieron a su dieta ya sea 48 g/día de grano entero de trigo al 100% o 48 g/día de cereal con salvado de trigo. Después de 3 semanas de la dieta suplementada con 48 g/día de grano entero de trigo en el desayuno, la concentración de bifidobacterias aumentó 10%. La adición de salvado de trigo a las dietas habituales de los sujetos no tuvo ningún efecto. Tanto 100% de grano entero de trigo y el salvado de trigo aumentaron el número de lactobacilos en muestras fecales (45).

Finalmente, el gluten también puede estimular el sistema inmune en los seres humanos. Esto puede ser debido en parte al muy alto contenido de glutamina del gluten (aproximadamente 40% de los aminoácidos totales). La suplementación con glutamina, por ejemplo, se ha descrito que disminuye la incidencia de complicaciones infecciosas en pacientes después de cirugía (46). En un pequeño estudio de nueve voluntarios sanos, cinco sujetos recibieron 3 g/día de hidrolizado de gluten de trigo durante 6 días y después de esto la actividad de las células asesinas naturales (NK) se incrementó significativamente (aproximadamente de 6% a 57%) en los cinco sujetos que recibieron el hidrolizado de gluten de trigo, pero no en los sujetos controles (47). El aumento en la actividad las células NK mejoró la vigilancia inmune contra el desarrollo de tumores e infecciones.

CONCLUSIONES

Los trastornos relacionados con el gluten representan un reto diagnóstico-terapéutico en la actualidad, ya que incluyen enfermedades que pueden

tener complicaciones y efectos deletéreos para la salud como la EC, hasta situaciones puramente sintomáticas como la SGNC. Se necesita una alta sospecha clínica y el conocimiento e interpretación de las pruebas diagnósticas para tener un abordaje apropiado. En la actualidad, los pacientes con EC comprobada deben someterse a una estricta dieta sin gluten, mientras que en los pacientes con SGNC,

si bien se recomienda este tipo de dieta, la falta de apego sólo condicionará recaídas sintomáticas. Por otra parte, aunque existe una gran disponibilidad de dietas que excluyen el gluten, éstas no se recomiendan para la población general o en casos donde no se encuentre establecido propiamente el diagnóstico de algunos de los trastornos relacionados con el gluten.

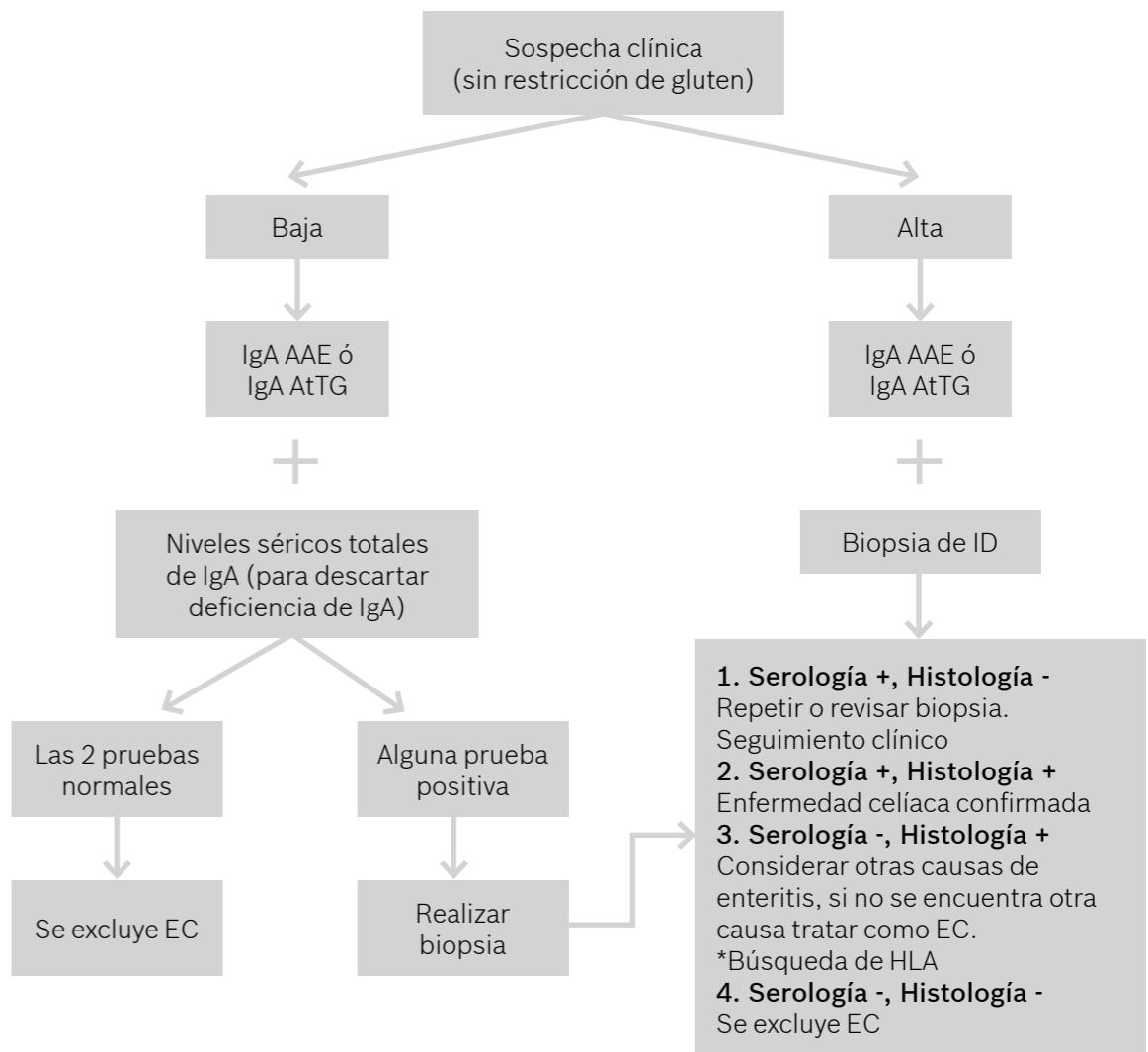
Conflictos de interés: Dr. José María Remes-Troche es Miembro del Consejo Asesor de Takeda Pharmaceuticals, Alfa-Wasserman y Almirall. Ponente para Takeda, Asofarma, Alfa-Wasserman, Almirall y AstraZeneca.

Financiamiento: Este trabajo fue realizado con el apoyo del Conacyt con el Fondo S000820151, proyecto 262023.

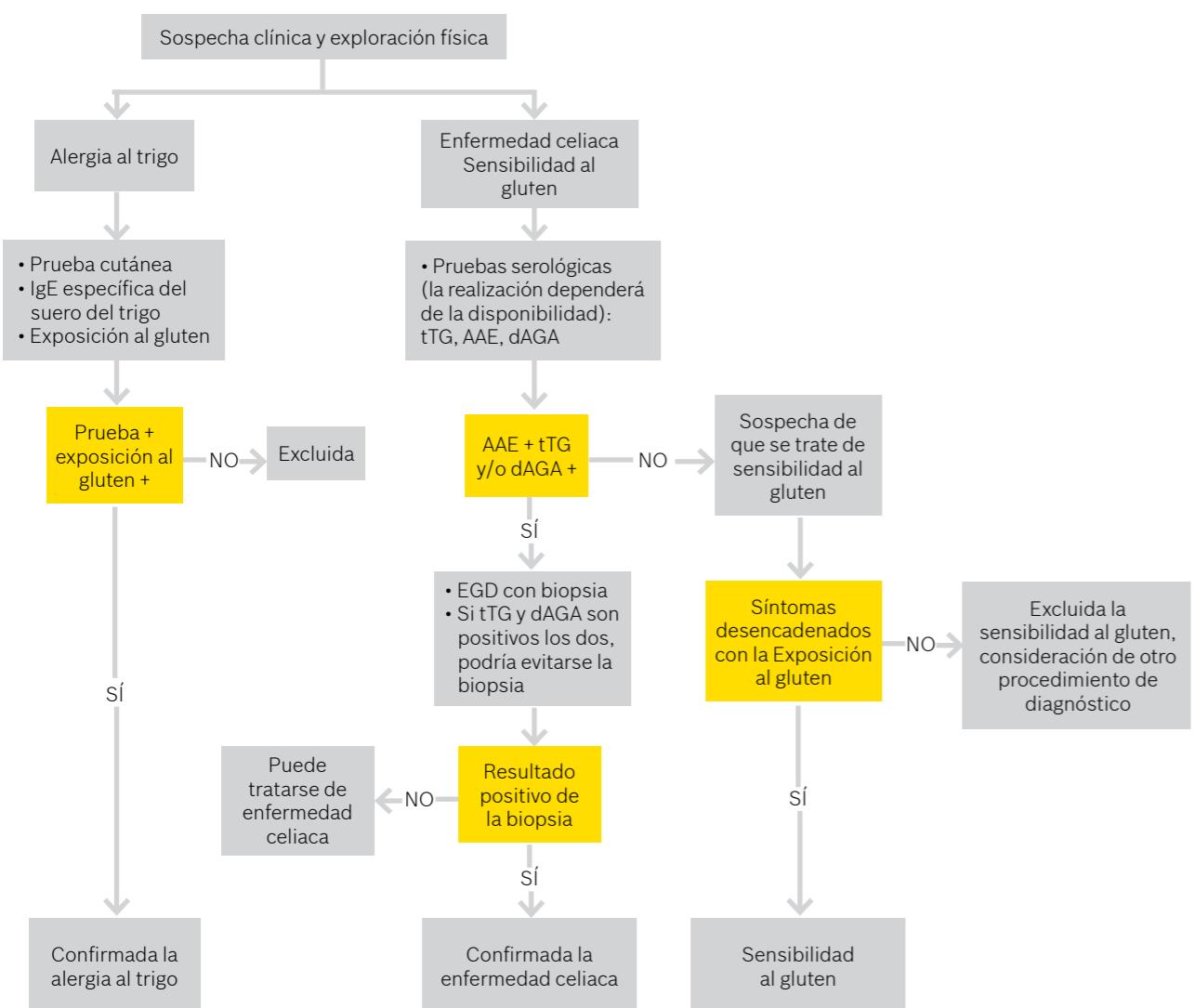
Tabla 1. Diferencia entre enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca

	Enfermedad Celíaca (EC)	Sensibilidad al Gluten No Celíaca (SGNC)
Patogénesis	Autoinmune (inmunidad adaptativa)	Reacción inmunológica no esclarecida, pb. innata, reacción a otros compuestos diferentes al gluten
HLA	HLA DQ2/DQ8 (95% de los casos)	Desconocido
Auto anticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> • Transglutaminasa tisular • Endomisiales • Gliadinas 	<ul style="list-style-type: none"> ++ -- -- Pueden estar positivos
Hallazgos histológicos	Linfocitosis intraepitelial, atrofia variable a severa	No existe enteropatía (ni atrofia o linfocitosis)
Tiempo transcurrido entre la exposición al gluten y los síntomas	Semanas a años	Horas a días
Síntomas	Intestinales, extra intestinales, atípicos	Dolor, distensión abdominal, a veces se confunde con síndrome del intestino irritable, fatiga, mente nublada

Figura 1. Abordaje diagnóstico sugerido para la EC



IgA AAE: anticuerpos IgA antiendomisio; IgA AtTG: anticuerpos IgA en contra de transglutaminasa tisular; EC: enfermedad celíaca.

Figura 2. Abordaje de los trastornos relacionados con el gluten**Abordaje de los trastornos relacionados con el gluten****REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148(6):1195-204.
- Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2015; 148(6):1158-74.
- Gibson PR, Muir JG, Newnham ED. Other dietary confounders: FODMAPS et al. *Dig Dis DOI* 371401.
- Piezak M. Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: When gluten free is not a fad. *JPEN J Parental Enterol Nutr.* 2012;36(suppl 1):68S-75S.
- Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59 Suppl 1:S7-9.
- Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2012; 367(25):2419-26.
- Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology* 2015; 148(6):1120-31.
- Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabro A, Carroccio A, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013; 26(5)(10):3839-5.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62:43-52.
- Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015 May; 148(6):1175-86.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):656-76.
- Volta U, Bardella MT, Calabro A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014; 12:85.
- Sanders DS, Aziz I. Non celiac wheat sensitivity: Separating the wheat from the chaff. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1908-1912.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012; 10:13.
- Marcason W. Is there evidence to support the claim that a gluten-free diet should be used for weight loss? *J Am Diet Assoc.* 2011; 111(11):1786.
- Brottveit M, Beitnes AC, Tollesen S, Bratlie JE, Jahnsen FL, Johansen FE, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108:842-850.
- Lisker R, Perez-Briseno R, Granados J, Babinsky V: Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol* 1990; 62:791.
- Remes-Troche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40:697-700.
- Valcarce-Leon JC, Santiago-Lomeli M, Schmulson M. Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university-based population study in Mexico city. *Am J Gastroenterol* 2005;100 (suppl 7):S96.
- Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes N, Sanchez-Giron F. Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology.* 2006;130 (suppl 2):A-668.
- Remes-Troche JM, Nuñez-Alvarez C, Uscanga-Dominguez LF. Celiac disease in Mexican population: an update. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(2):283-4.
- Remes-Troche JM, Rios-Vaca A, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Andrade-Zarate V, Rodríguez-Vallejo F, et al. High prevalence of celiac disease in Mexican Mestizo adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(5):460-5.
- Worona L, Coyote N, Valencia P. Prevalencia de la enfermedad celiaca en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo I del Hospital Infantil de México. *Rev Mex Gastroenterol* 2009;74 (Supl 2):67.
- Remes-Troche JM, Sánchez-Vargas LA, Ríos-Gálvez S, González-Sicilia E, Hernández-Uscanga C, Amearena-Abreu J, et al. Escrutinio de enfermedad celiaca en pacientes con diagnóstico previo de infertilidad. Un estudio prospectivo en población mexicana. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78 Supl 2:27-30.
- Sánchez-Vargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aguilera M, Azamar-Jacome AA, Ramírez-Cervantes KL, Aedo-Garcés MR, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case-control study. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(7):994-1000.
- Sánchez-Maza YJ, Ríos-Gálvez S, Aedo-Garcés MR, Meixueiro-Daza A, Sánchez-Vargas LA, De-la Cruz Patiño E, et al. Enfermedad Celiaca y Síndrome de Williams-Beuren. Estudio de la Primera Cohorte de Pacientes Mexicanos y sus Familiares. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78 Supl 2:31-62.
- Remes-Troche JM, Aedo-Garcés MR, Azamar-Jacome AA, Vivanco M, Meixueiro-Daza A, Roesch-Dietlen F, et al. Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) en pacientes con dispepsia no investigada. un análisis prospectivo mediante serología y biopsia duodenal. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78 Supl 2:31-62.

28. Treviño-Torres LE, Aedo-Garcés MR, Azamar-Jacomé AA, Vivanco M, Meixeuiro-Daza A, Roesch-Dietlen F, et al. Prevalencia de sensibilidad a la lactosa y al gluten en pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable de acuerdo a criterios de Roma III. Revista de Gastroenterología de México 2012;77(Supl 3):32.
29. Ontiveros N, López-Gallardo JA, Vergara-Jiménez MJ, Cabrera-Chávez F. Self-Reported Prevalence of Symptomatic Adverse Reactions to Gluten and Adherence to Gluten-Free Diet in an Adult Mexican Population. Nutrients. 2015;21; 7(7):6000-15.
30. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. United European Gastroenterol J. 2015;3(2):106-20.
31. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 1112-1117.
32. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? World J Gastroenterol. 2010; 7; 16(25):3144-52.
33. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185e94.
34. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PHR. Body mass index in celiac disease. Beneficial effect of a gluten-free diet. J Clin Gastroenterol. 2010;44(4):267-271.
35. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. Am J Gastroenterol. 2006; 101(10):2356-2359.
36. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, Monaco V, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41(4):352-9.
37. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. 2012;10:13.
38. van Loo J, Coussemant P, de Leenheer L, Hoebregs H, Smits G. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the Western diet. Crit Rev Food Sci Nutr. 1995; 35(6):525-552.
39. Moshfegh AJ, Friday JE, Goldman JP, Ahuja JKC. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans. J Nutr. 1999; 129(7 suppl):1407S-1411S.
40. Harris KA, Kris-Etherton PM. Effects of whole grains on coronary heart disease risk. Curr Atheroscler Rep. 2010;12(6):368-376.
41. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V, et al. Effect of wheat bran on serum lipids: Influence of particle size and wheat protein. J Am Coll Nutr. 1999; 18(2):159-165.
42. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, Augustin LS, Mehling C, Parker T, et al. High-protein diets in hyperlipidemia: Effect of wheat gluten on serum lipids, uric acid, and renal function. Am J ClinNutr. 2001; 74(1):57-63.
43. Biesiekirski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. Gastroenterology 2013; 145: 320-328.
44. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. Br J Nutr. 2009;102(8):1154-1160.
45. Costabile A, Klinder A, Fava F, Napolitano A, Fogliano V, Leonard C, et al. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: A double blind, placebo-controlled, crossover study. Brit J Nutr 2008; 99 (1):110-120.
46. Novak F, Heyland DK, Avenall A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. Crit Care Med. 2002; 30 (9):2022-2029.
47. Horiguchi N, Horiguchi H, Suzuki Y. Effect of wheat gluten hydrolysate on the immune system in healthy human subjects. Biosci Biotechnol Biochem. 2005;69 (12):2445-2449.

Estreñimiento crónico funcional y síndrome de intestino irritable con estreñimiento: una revisión del espectro

Dra. María Fernanda Huerta de la Torre y Dr. Enrique Coss Adame

Departamento de Gastroenterología
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

El síndrome de intestino irritable (SII) y el estreñimiento funcional (EF) son los trastornos funcionales muy frecuentes del aparato digestivo. Las tasas epidemiológicas de ambos pueden variar de una región a otra, sin embargo, conservan su alta prevalencia en casi todos los grupos étnicos. Aunque el SII puede presentarse con algunas variantes clínicas, en este capítulo se dará atención especial al Síndrome de Intestino Irritable con Estreñimiento (SII-E). Si tomamos en cuenta las definiciones del SII y del EF de acuerdo con los criterios de Roma, la diferencia principal entre estas dos enfermedades es la presencia o ausencia de dolor abdominal.

Recientemente, en mayo de 2016, fueron publicados los nuevos criterios de Roma IV, en donde se define al SII como la presencia de dolor abdominal recurrente, al menos un día a la semana, asociado a cambios ya sea en la frecuencia o en la consistencia de las evacuaciones y que haya iniciado al menos 6 meses antes del diagnóstico con la presencia de la sintomatología durante los últimos 3 meses. En el caso de la variante de SII-E, las evacuaciones deben tener un tipo 1 o 2 de la escala de Bristol en más de 25% de las evacuaciones y un tipo 6 o 7 de Bristol en menos de 25% de las deposiciones (1).

En cuanto al EF, éste se define como el trastorno funcional del intestino en el que predomina la evacuación difícil, infrecuente o incompleta en pacientes que no cumplen con los criterios clínicos del SII-E. El inicio y duración de los síntomas son los mismos que para este último (1).

Un aspecto importante a tomar en cuenta al interrogar a nuestros pacientes es establecer con claridad el concepto que el paciente tiene sobre su síntoma estreñimiento. En un estudio multicéntrico realizado en México en el año 2009, Remes-Troche y colaboradores aplicaron un cuestionario a 1 041 personas con edad promedio de 35 + 15 años (63% de mujeres) basado en criterios de Roma III para SII-E y EF, con la pregunta: “¿Se considera usted estreñi-

do(a)?” como parámetro principal, además de investigar la escala de Bristol y frecuencia de las deposiciones. En este estudio, 87% de los encuestados tuvo una deposición al menos cada 48 horas con un Bristol tipo 3 a 4; 356 personas (34%) se consideraron a sí mismas como estreñidas, de las cuales sólo 73 (21%) reunieron los criterios para EF y 65 (18%) para SII-E, por lo que 218 personas (61%) no cumplieron con los criterios para estreñimiento de ningún tipo. Al menos en México, 61% de las personas que se consideran estreñidas no cumplen con los criterios de Roma III para serlo (2).

Por otra parte, diversas sociedades definen como *hábito intestinal normal* a un ritmo de entre 3 deposiciones diarias como máximo y 3 deposiciones semanales como mínimo. Desde una perspectiva global, la función defecatoria saludable es aquella en la que la persona realiza al menos 3 evacuaciones por semana, indoloras, sin esfuerzo excesivo, además de presentar la sensación de evacuar de forma completa (3).

EPIDEMIOLOGÍA

El estreñimiento es una situación clínica muy frecuente en la población en general. La prevalencia e incidencia es muy variable dado que, por un lado, existe un déficit de información de ciertas regiones y dado que se carece de homogeneidad en ésta, puesto que se aplican diferentes versiones de los cuestionarios de Roma, además de variaciones de las características en la población estudiada (nacionalidad, sexo, edad, nivel socioeconómico, estilos de vida, entre otros aspectos).

La prevalencia mundial para SII varía entre 10 y 25% (4, 5, 6), y en un meta-análisis, la estima en 11.2% (7). Las tasas de prevalencia son mayores de 1.5 a 3 veces en las mujeres y existe mayor prevalencia en adultos jóvenes (30-50 años) con una disminución conforme la edad avanza (8).

En nuestro país, con base en las cifras reportadas en el estudio SIGAME, la prevalencia del SII en población abierta es de 7.6% y la proporción mujer: hombre es de 1.48:1 (9).

Para estreñimiento funcional, la prevalencia mundial se estima entre 12 y 17%, con una proporción mujer: hombre de 1.78:1 (10).

En México, de acuerdo con el estudio SIGAME, la prevalencia de EF se estima en 22.3%, con una proporción mujer: hombre de 1.2:1 (9).

¿Qué es el síndrome de intestino irritable con estreñimiento?

El SII se define como la presencia de dolor abdominal recurrente acompañado de cambios en el hábito intestinal, de ahí que se puede sub-clasificar el SII con predominio de estreñimiento, diarrea, mixto o inclasificable con base en el hábito intestinal predominante.

Otros de los síntomas que suelen presentarse incluyen distensión abdominal, flatulencias, pujo y tenesmo (11).

Dado que el diagnóstico de SII es clínico, debe fundamentarse en los criterios Roma IV, donde el paciente debe cumplir con: presencia de dolor abdominal recurrente que debe estar presente al menos un día a la semana, con dos o más de las siguientes características: 1) asociado a la defecación; 2) relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; 3) relacionado con un cambio en la consistencia de las deposiciones. Todo esto por lo menos con una duración de 3 meses y los síntomas deben haber iniciado 6 meses antes del diagnóstico.

Es por medio de la escala de Bristol, evaluando las características de las heces, que podemos clasificar el SII en subtipos. Con base en el porcentaje del tipo de heces que más se presente, se establecen SII con predominio de estreñimiento, con predominio de diarrea, mixto o inclasificable. Se define SII-E cuando más de 25% de las evacuaciones presentan heces tipo 1 o 2 y menos de 25% tipos 6 o 7 de acuerdo con la escala de Bristol (1).

Dentro de los probables mecanismos patogénicos están alteraciones en la motilidad, hipersensibilidad visceral, falla en la regulación inmune o alteraciones en el sistema nervioso. El tratamiento es multimodal, ya que puede involucrar tratamiento psicológico, farmacológico y dietético.

¿Qué es el estreñimiento crónico funcional?

Dentro de los trastornos funcionales digestivos que agrupa Roma, tomando el estreñimiento como principal síntoma, se encuentra el estreñimiento funcional.

Se define como estreñimiento funcional de acuerdo con los criterios de Roma IV cuando durante los últimos 3 meses más de 25% de las deposiciones presenten 2 de los 6 siguientes síntomas: 1) esfuerzo excesivo para defecar; 2) heces grumosas o duras; 3) sensación de evacuación incompleta; 4) sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal; 5) necesidad de recurrir a maniobras manuales o digitales para facilitar la defecación; y 6) presentar menos de 3 evacuaciones por semana. Estos síntomas deben haber estado presentes mínimo 6 meses antes del diagnóstico, así como no haber presentado diarrea sin la toma de laxantes y no cumplir con los criterios de SII (1).

Dentro del EF existen diferentes mecanismos fisiopatológicos que nos permiten clasificarlos en tres subtipos:

1. Tránsito colónico normal (TCN)

El tiempo que tarda la materia fecal en recorrer el colon está en rangos normales. Estos pacientes no presentan alteraciones motoras a nivel colorrectal. Ésta representa la forma más frecuente de estreñimiento visto en la práctica clínica (12). Estos pacientes suelen responder bien al tratamiento con suplementos de fibras y laxantes.

Si el síntoma principal en estos pacientes es la inflamación o dolor abdominal, debe considerarse que se trata de un SII-E (13).

2. Tránsito colónico lento (TCL)

El tiempo que tarda el material intestinal en recorrer el colon está aumentado comparativamente con la normalidad.

En este tipo se identifica una progresión lenta del contenido fecal desde el colon proximal hasta el colon distal y recto. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, usualmente presentan una evacuación o menos por semana. La edad de presentación suele ser durante la pubertad. Dentro de los probables mecanismos fisiopatológicos se encuentran: 1) una disminución en el número de contracciones colónicas propagadas de alta amplitud, y 2) un aumento no coordinado de la actividad motora del colon distal (14).

Dentro del tránsito lento existen dos subtipos:

a. *Inercia colónica*, cuya patogenia se relaciona con un decremento en el número de ondas impulsivas de alta amplitud.

b. *Hiperactividad motora descoordinada*, con presencia de ondas retrógradas, lo que favorece la retropulsión de las heces. Suelen presentarse con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, y puede aso-

ciarse con inflamación o dolor abdominal y urgencia para defecar (15).

3. Defecación disinérgica

Caracterizado por la incapacidad para evacuar adecuadamente la materia fecal, aun cuando el tránsito colónico es normal. La falla se debe a un déficit en la propulsión rectal en la fase expulsiva o por una relajación insuficiente de la musculatura estriada responsable de la apertura del canal anal en el momento de la defecación (16).

Ésta afecta de 14.9% a 52.9% de los pacientes con EF. Es frecuente que este grupo de pacientes presente dolor anal al momento de la defecación, recurran a maniobras digitales, así como esfuerzo excesivo, compresión abdominal y cambios de postura para ayudarse en la defecación.

DIAGNÓSTICO

Como en cualquier otra enfermedad, sabemos que la piedra angular siempre será realizar una buena anamnesis; en el caso de estos trastornos no debemos olvidar preguntar la edad, la existencia de comorbilidades, así como la ingesta de fármacos, pero sobre todo, debemos realizar una semiología dirigida al síntoma clave (estreñimiento). Las preguntas que debemos realizar incluyen: ¿Cuándo inició?, ¿En qué consiste su estreñimiento?, ¿Hay ausencia de deseo o hay esfuerzo excesivo?, ¿Ha observado cambios en su hábito intestinal?, ¿Con qué frecuencia evacúa?, ¿Cuál es la consistencia de las deposiciones?, ¿Presenta la sensación de haber evacuado de forma completa?, y finalmente, ¿Presenta dolor al evacuar? (17).

Por otra parte, existen diversas técnicas diagnósticas para el estreñimiento, así como también algunas técnicas de exclusión. Se recomienda realizar estas pruebas en pacientes refractarios a un tratamiento con fibra, laxantes y tratamiento farmacológico; en pacientes mayores a 50 años con inicio reciente de estreñimiento, en pacientes con factores de riesgo y signos de alarma es de considerarse realizar colonoscopía y en pacientes con síntomas de obstrucción a la defecación realizar manometría anorrectal. Las guías españolas recomiendan realizar al menos dos pruebas para verificar que en verdad exista una evacuación ineficaz (16). Algunas de estas pruebas son:

• Prueba de expulsión del balón

La mayoría de los autores recomiendan que sea el primero en realizarse debido a su accesibilidad, ausencia de efectos secundarios y por su sensibilidad

(87.5%) y especificidad (89%) (16). Evalúa la habilidad de un paciente para expulsar un globo lleno de agua a temperatura corporal, con una cantidad de 50-150 ml (18) o con un volumen suficiente para producir deseos de defecar (19).

Se considera normal la expulsión en un tiempo máximo de 1 a 2 minutos. La imposibilidad para la expulsión después de varios intentos hace sospechar el diagnóstico de disinergia del piso pélvico (18).

• Manometría anorrectal

Cuantifica la función anorrectal. Se recomienda utilizar esta técnica si la prueba de expulsión del balón resultó patológica.

Registra las presiones a lo largo del canal anal y del recto, en reposo y durante la maniobra defecatoria espontánea o provocada tras la distensión de un balón intrarectal permitiendo identificar la integridad de los reflejos rectoanales (20).

• Estudio radiológico con marcadores radiopacos Permite evaluar el tiempo de tránsito colónico que puede estar presente en el tránsito lento (inercia) y en hasta 50% de los pacientes con defecación dismórfica. Se ha determinado que el tiempo de tránsito colónico es menor o igual a 72 horas en sujetos sanos utilizando la técnica de dilución de Metcalf.

En un estudio realizado por Hasler y colaboradores, compararon a través de una cápsula endoscópica el tiempo de tránsito colónico en una población de pacientes con estreñimiento con base en los criterios Roma II comparados con individuos sanos. Se pudo observar que el tiempo en que la cápsula pasó la unión ileocecal hasta la expulsión anal fue de 18 horas en sujetos sanos observando un aumento significativo en la presión antes de la expulsión, mientras que en el otro grupo el tiempo se vio incrementado notablemente tardando 110 horas, además de que se observó un aumento de la presión durante todo el periodo de tránsito colónico (18, 21).

• Cápsula inalámbrica de motilidad (Smartpill)

Se trata de un dispositivo que permite identificar alteraciones motoras del aparato digestivo e inercia colónica mediante la lectura simultánea de presión, niveles de pH y temperatura proporcionando información del vaciamiento gástrico y del tiempo del tránsito intestinal. Todos los datos son enviados por telemetría a un sistema de registro (22).

- Defecografía

Este estudio puede ser realizado a través de fluoroscopía o con resonancia magnética. En el primero, durante la prueba se le pide al paciente que expulse el material de contraste colocado en el recto, mientras se obtienen imágenes con fluoroscopía. Esta técnica se prefiere para descartar alteraciones anatómicas o estructurales como rectocele, intususcepción, y prolapsio mucoso interno (23, 24).

- Colonoscopia

Está indicada en pacientes que presentan signos o síntomas de alarma asociados al estreñimiento (pérdida de peso involuntaria, sangre en heces, anemia, historia familiar de cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal), o en aquellos con sospecha de estreñimiento secundario a lesiones del colon (25).

- Tacto rectal

Es fundamental en la exploración del paciente con estreñimiento, ya que este recurso permite descartar enfermedades orgánicas y disinergeria del piso pélvico. Establece de forma subjetiva la presión en reposo del esfínter anal, la longitud del canal anal, la fuerza del haz pubo-rectal, la fuerza de contracción del esfínter y la elevación perianal durante la contracción voluntaria (26, 27, 28).

Espectro del estreñimiento: SII-E y EF

En el estudio del paciente con estreñimiento se deben tomar en cuenta varios aspectos que pueden hacer la diferencia entre llegar o no al diagnóstico preciso de éste. Como se comentó anteriormente, muchas veces el estreñimiento es auto-reportado por los pacientes y es el motivo principal de consulta, sin embargo, al momento de aplicar los criterios diagnósticos no todos cumplen con ellos.

Por si fuera poco, dentro de los trastornos funcionales digestivos, el SII-E y el EF no sólo comparten la presencia de un síntoma (estreñimiento), sino que presentan algunas semejanzas y diferencias entre ellos. Dentro de las semejanzas que se han encontrado caben mencionar la alta prevalencia del sexo femenino, sobre todo en adultos jóvenes, los probables mecanismos patogénicos de origen en donde se han propuesto alteraciones en la motilidad colónica, dificultad para la expulsión de las heces y ausencia de compresión abdominal suficiente y efectiva, así como la respuesta terapéutica que ambas presentan a fármacos similares (laxantes, tegaserod, lubiprostona, linaclotida). Finalmente, ambas tienen repercusiones personales, sanitarias

y sociales que afectan la calidad de vida de los pacientes que las padecen.

Todas estas similitudes hacen más difícil que en la práctica clínica se pueda lograr distinguir una de otra, pues las diferencias son muy escasas, más aún cuando tomamos en cuenta el dolor abdominal, anteriormente considerado como patognomónico del SII y que se puede presentar hasta en 44% de los pacientes con estreñimiento funcional.

Es por estas similitudes que surge la duda de si realmente estamos hablando de una misma enfermedad. Esta posibilidad ha llamado la atención y el esfuerzo de los investigadores para tratar de encontrar diferencias más objetivas que nos permitan distinguir una enfermedad de la otra. En realidad, sí existen algunas diferencias que pudieran orientarnos para distinguir entre ambas a pesar de que en los estudios clínicos no hayan demostrado significancia estadística.

Por un lado, se cree que la fisiopatología del EF involucra un retraso en el tránsito colónico o una disfunción del piso pélvico, mientras que para el SII-E sugiere una alteración en el eje cerebro-intestino. Por otro lado, los pacientes con SII-E parecen presentar trastornos de ansiedad o depresión comparativamente con los pacientes que padecen EF (29, 30).

En otro estudio, Lam y colaboradores lograron mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con SII-E y EF en cuanto al tiempo de tránsito, motilidad colónica, contenido de agua en el intestino delgado, así como el volumen del colon utilizando técnica con imágenes por resonancia magnética, no invasiva. A todos los pacientes se les provocó un estímulo fisiológico por medio de la ingesta de un litro de laxante osmótico (polietilenglicol) con la finalidad de minimizar errores y homogeneizar las respuestas fisiológicas. Cabe mencionar que estas pruebas fueron mejor toleradas y aceptadas por los pacientes (31).

Dentro de las alternativas terapéuticas, algunos estudios reportan que fármacos como antiespasmódicos, antidepresivos y terapia conductual parecen tener mejor respuesta en pacientes con SII-E, mientras que los pacientes con EF responden mejor a la prucaloprida y la bio-retroalimentación (32).

Rey y colaboradores, en un estudio donde incluyeron a 288 sujetos, mostraron que 209 cumplieron con la definición para EF no doloroso, 30 para EF doloroso, y 49 para SII. Los sujetos con EF doloroso y SII fueron más jóvenes, reportaron mayor estreñimiento y presentaron más síntomas comparados con los sujetos con EF no doloroso. El mismo estu-

dio demostró que no existen diferencias significativas en términos de índice de masa corporal, estado civil, nivel de educación, ingesta de líquidos o fibra, actividad física. El EF parece asociarse con la edad y la actividad física (33).

Es importante tener en cuenta que tanto el EF como el SII-E son diagnósticos intercambiables en el individuo a través del tiempo si aplicamos los criterios de Roma. Wong y colaboradores, en un estudio longitudinal, reportaron que al cabo de 12 meses de seguimiento, 40.5% de los pacientes con EF y 25.5% del grupo de SII-E reportaron ya no presentar estreñimiento, pero un tercio de los pacientes restantes para EF ahora cumplían con criterios para SII-E o mixto, y un tercio de los pacientes restantes con SII-E cambió a EF. Sin duda alguna, existe una sobreposición entre ambos diagnósticos, y los criterios de Roma para SII y EF no parecen identificar fisiopatología que distinga entre ambos grupos (34).

En un estudio donde Whitehead y colaboradores compararon 15 estudios donde se realizaron diferentes técnicas diagnósticas a ambos grupos, concluyen que las diferencias que los separan aún son débiles, esto debido a que los pacientes fueron

clasificados en grupos de acuerdo con los criterios de síntomas que han demostrado no ser fidedignos para separar a los pacientes en distintos grupos; otro punto fue que estos estudios no estandarizaron la respuesta fisiológica a un estímulo, sino que las midieron en condiciones basales; por último, comentan que en la mayoría de los estudios no diferenciaron entre tránsito colónico lento y trastornos funcionales de la defecación, asumiendo que pertenecen a EF (35).

El debate entre expertos continuará, no obstante, las diferencias que se presentan parecerían ser irrelevantes puesto que ambos responden de manera efectiva al mismo tratamiento para tratar el síntoma de estreñimiento. Cabe mencionar que la separación entre ellas tiene más relación con el deseo de lograr una población homogénea para fines de estudios de investigación que para estandarizar un tratamiento.

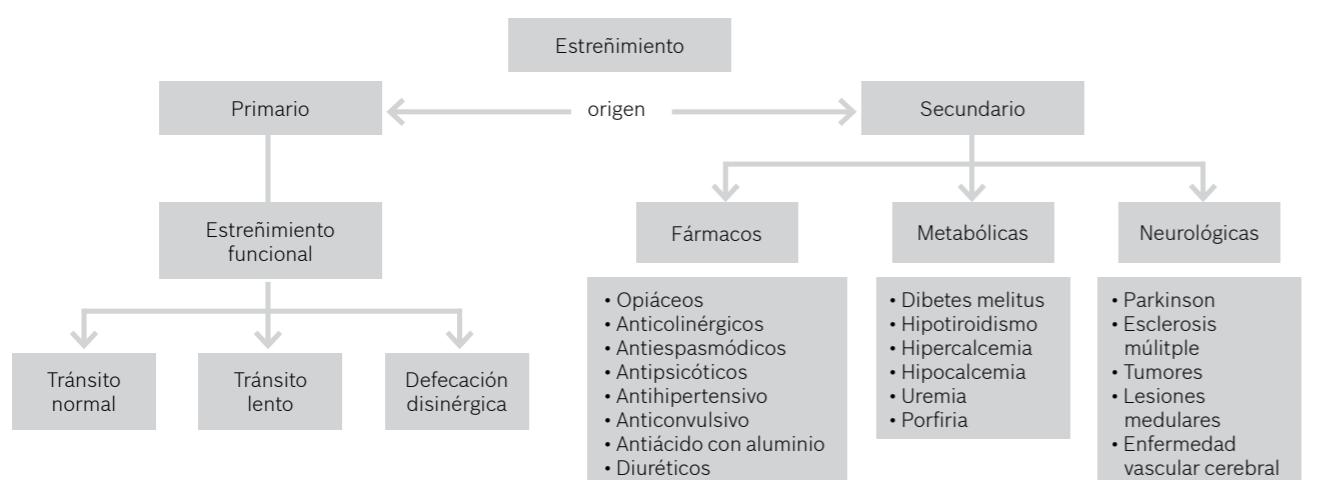
En conclusión, la información que se tiene al respecto para determinar si el SII-E y el EF son parte de un espectro o si se trata de dos distintas enfermedades no es concluyente.

Tabla 1. Criterios de Roma IV para el diagnóstico de trastornos funcionales digestivos

Trastorno funcional digestivo	Síntomas incluidos
Síndrome de intestino irritable	Dolor abdominal recurrente al menos un día a la semana en los últimos tres meses, con instauración de síntomas mayor o igual a seis meses, asociado a dos o más de los siguientes criterios: a) Se relaciona con la defecación. b) Asociado a cambios en la frecuencia de las evacuaciones. c) Asociado a cambios en la forma de las evacuaciones.
Estreñimiento crónico funcional	1. Dos o más de los siguientes criterios en los últimos tres meses: a) Esfuerzo excesivo ($\geq 25\%$ deposiciones) b) Heces duras ($\geq 25\%$ deposiciones). c) Sensación de evacuación incompleta ($\geq 25\%$ deposiciones) d) Sensación de bloqueo u obstrucción anorrectal ($\geq 25\%$ deposiciones) e) Maniobras manuales para facilitar la defecación ($\geq 25\%$ deposiciones) f) <3 evacuaciones completas por semana 2. Heces disminuidas en consistencia rara vez sin uso de laxantes. 3. Criterios insuficientes para el diagnóstico de SII.

Tabla 2. Similitudes y diferencias en SII-E y EF

	SII-E	EF
Similitudes		
Sexo	Mujeres de mediana edad	
Estreñimiento	Presencia de estreñimiento	
Respuesta a fármacos	Respuesta similar a fármacos comunes (linaclotida, lubiprostona)	
Fisiopatología		Disminución en el número de contracciones de alta amplitud, hipersensibilidad visceral. Alteraciones en la motilidad colónica, dificultad expulsiva, ausencia de compresión abdominal suficiente.
Diferencias		
Etiología	Alteración eje cerebro-intestino	Tránsito retardado y/o disfunción piso pélvico
Edad	Disminuye conforme avanza la edad	Aumenta con la edad
Sensibilidad (36-38)	Hipersensibilidad colónica	Hiposensibilidad rectal
Dolor abdominal	Muy frecuente	Poco frecuente
Distensión abdominal (39)	Mayor prevalencia	Menor prevalencia
Diagnóstico	Clínico	Prueba de expulsión del balón. Manometría anorrectal. Estudio radiológico con marcadores radiopacos.
Fármacos	Antidepresivos Antiespasmódicos Terapia conductual	Prucaloprida Biorretroalimentación
Trastorno emocional	Ansiedad Depresión	
Cuestionarios de calidad de vida (39)	Puntajes más bajos.	

Imagen 1. Etiología estreñimiento

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
2. Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez R, González-Gutiérrez M et al. ¿Qué se entiende por estreñimiento? Un estudio en población abierta. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74(4):321-8.
3. Andrews Ch N and Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 suppl B: 16B-21B.
4. Husain N, Chaudhry IB, Jafri F, Niaz SK, Tomenson B, Creed F. A population-based study of irritable bowel syndrome in a non-Western population. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:1022-9.
5. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992;304:87-90.
6. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643-50.
7. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.
8. Drossman DA, Funch-Jensen P, Janssens J. Identification of subgroups of functional bowel disorders. *Gastroenterol Int* 1990;3:159-72.
9. Remes Troche, Jose María. (2015). SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN MÉXICO Un estudio epidemiológico SIGAME. México: ASECOM.
10. Suares NC, Ford AC. Prevalence of and risk factors for chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1582-91.
11. Lacy BE, The Science, Evidence and Practice of Dietary Interventions in Irritable Bowel Syndrome, Clinical Gastroenterology and Hepatology (2015), doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.043.
12. Prather CM. Subtypes of constipation: sorting the confusion. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 (Suppl2): S11-S16.
13. Ashraf W, Park F, Lof J, Quigley EM. An examination of the reliability of reported stool frequency in the diagnosis of idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 1999;91:26-32.
14. Remes-Troche JM. Estreñimiento: evaluación inicial y abordaje diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 70, Núm. 3, 2005.
15. Preston DM, Lennard-Jones JE. Severe chronic constipation of young women: "idiopathic slow transit constipation". *Gut* 1986;27:41-48.
16. Mearin F, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. (Parte 1 de 2). Aten Primaria. 2016.
17. Haubrich W. Estreñimiento. En: Berk JE, Hau-brich WS, Kalser MH, Roth JLA, Schaefer F. Eds. *Bockus*, 4.a edición. Salvat. Barcelona, 1987:125-128.
18. Rao S. Constipation: Evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:687-711.
19. Minguez M, Herreros B, Sanchez V, Hernandez V, Almela P, Anon R, et al. Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation. *Gastroenterol*. 2004;126:57-62. PMID: 14699488.
20. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG Clinical Guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1141-57. PMID: 25022811.
21. Sepúlveda RR, Pacheco MA, Hernández CA, et al. Determinación del tiempo de tránsito colónico en personas sanas de la Ciudad de México. Estudio prospectivo. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70:388-392.
22. Maqbool S, Parkman HP, Friedenberg FK. Wireless capsule motility: comparison of the SmartPill GI monitoring system with scintigraphy for measuring whole gut transit. *Dig Dis Sci* 2009;54:2167-74.
23. Agachan F, Pfeifer J, Wexner SD. Defecography and proctography. Results of 744 patients. *Dis Colon rectum* 1996;39:899-905.
24. Reiner CS, Tutulan R, Solopova AE, et al. MR defecography in patients with dyssynergic defecation; spectrum of Imaging finding and diagnosis value. *Br J Radiol* 2011;84:136-144.
25. Qureshi W, Adler DG, Davila RE, et al. ASGE guideline: guideline on the use of endoscopy in the management of constipation. *Gastrointest Endosc* 2005;62:199-201.
26. Rao SSC. Advances in diagnostic assessment of fecal and dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:910-919.
27. Felt-Bersma RJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM. Investigation of anorectal function. *Br J Surg* 1988;75:53-55.
28. Tantiphalachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SS. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:955-960.
29. Shekhar C, Monaghan PJ, Morris J, et al. Rome III functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation are similar disorders within a spectrum of sensitization, regulated by serotonin. *Gastroenterology*. 2013;145(4):749-757.
30. Zhao YF, Ma XQ, Wang R, et al. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(8):1020-1029.
31. Lam C, Chaddock G, Marciani L, Costigan C, Paul J, Cox E, Hoad C, Menys A et al. Colonic response to laxative ingestion as assessed by MRI differs in constipated irritable bowel syndrome compared to functional constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2016. doi: 10.1111/nmo.12784. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26871949.
32. Siah et al. Chronic Constipation and Constipation-Predominant IBS: Separate and Distinct Disorders or a Spectrum of Disease? *Gastroenterology & Hepatology* Volume 12, Issue 3 March 2016.
33. Rey E, Balboa A, Mearin F. Chronic Constipation, Irritable Bowel Syndrome With Constipation and Constipation With Pain/Discomfort: Similarities and Differences. *Am J Gastroenterol* 2014;109:876-884;
34. Wong RK, Palsson OS, Turner MJ et al. Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2228-34.
35. Whitehead WE et al. Biomarkers to distinguish functional constipation from irritable bowel syndrome with constipation. *Neurogastroenterol Motil* (2016)28:783-792.
36. Posserud I, Syrous A, Lindstrom L, Tack J, Abrahamsson H, Simren M. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology*. 2007;133:1113-23. PMID: 17919487.
37. Ng C, Danta M, Kellow J, Badcock CA, Hansen R, Malcolm A. Attenuation of the colorectal tonic reflex in female patients with irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289:G489-94. PMID: 15905412.
38. Burgell RE, Scott SM. Rectal hyposensitivity. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18:373-84. PMID: 23105997.
39. Neri L, et al. Bloating is associated with worse quality of life, treatment satisfaction, and treatment responsiveness among patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome and functional constipation. *Neurogastroenterol Motil* (2016)28:581-591.

Microbiota intestinal: ¿qué es y cuál es su papel en la salud?

Dra. María Eugenia Icaza Chávez

Gastronterología, endoscopía y motilidad gástrica
Práctica Privada en el Hospital Star Médica de Mérida
Profesor titular del curso de Gastroenterología
Universidad Anáhuac Mayab
Mérida, Yucatán, México

El término microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado que puede ser, por ejemplo, la boca, la vagina y los pulmones. Al conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos se le denomina microbioma.

Antes teníamos que estudiar a la microbiota por medio de los cultivos. Actualmente, contamos con el análisis de alto rendimiento de secuencias genéticas que permite identificar muchos de los organismos presentes que antes, con los cultivos, no podíamos detectar. Aunque en su mayor parte se trata de bacterias, la microbiota tiene también arqueas, hongos y virus.

Para el análisis de secuencias genéticas se siguen dos pasos: 1) la secuenciación de los genes bacterianos del 16S del rRNA (subunidad 16 del ácido ribonucleico ribosomal) 2) el análisis bioinformático (análisis de los resultados de las secuencias genéticas). En cuanto al segundo, se ha pasado del uso de la técnica de Sanger hacia las técnicas de secuenciación de siguiente generación (por ejemplo, IlluminaSequencing, PacificBioSequencing, Ion TorrentSequencing, entre otros) (1). Otra área con gran desarrollo es la metabolómica, que evalúa a las moléculas pequeñas asociadas con el metabolismo del hospedero y las bacterias (1).

Para entender el alcance de la influencia de la microbiota en el hospedero hay que mencionar que se han realizado estudios en mamíferos que crecen libres de gérmenes, pues son mantenidos desde el nacimiento en condiciones estériles, y se ha observado que tienen un desarrollo corporal anormal con pared intestinal atrófica, corazón, pulmones e hígado de bajo peso y sistema inmune inmaduro con niveles bajos de inmunoglobulinas (2). Lejos de ser pasajeros inocuos, los componentes de la microbiota son esenciales para el desarrollo del humano.

La microbiota intestinal en particular es una de las comunidades más densamente pobladas (3),

incluso más que el sustrato del suelo. La microbiota tiene densidades muy distintas en los diferentes órganos, y es de aproximadamente 10^{2-3} unidades formadoras de colonias/gr (UFC/gr) en el íleon proximal y yeyuno y 10^{7-8} UFC/gr en el íleon terminal (4). En el intestino grueso de los mamíferos, la cifra de microorganismos se eleva a $10^{12-10^{14}}$. Este número es incluso mayor que el de las células humanas (5), por lo que se dice que los humanos no somos un organismo, sino un "superorganismo" en el que residen un humano y miles de microorganismos que tienen relaciones beneficiosas, y que cuando se altera su balance, se enferma, apareciendo la llamada "disbiosis". Si la disbiosis es una causa o un efecto de las enfermedades, su mecanismo sigue siendo una incógnita (6), pero se ha asociado a diferentes trastornos que van desde la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, el autismo y las neoplasias malignas, hasta los trastornos psiquiátricos.

La microbiota sana está formada principalmente por los phyla Firmicutes y Bacteroidetes, seguidos de los phyla Actinobacteria, Verrucomicrobia, Proteobacteria, Fusobacteria y Cyanobacteria (7). La mayoría de las bacterias intestinales son no patogénicas y cohabitan de manera simbiótica con los enterocitos. Particularmente, tienen funciones de metabolismo de nutrientes, metabolismo de fármacos, prevención de la colonización por patógenos y mantenimiento de la barrera intestinal (1).

Es importante hacer notar que, cuando se investiga la diversidad de la microbiota en el tubo digestivo, no se encuentran los mismos resultados si la muestra proviene de la mucosa, del moco asociado a la mucosa o de la materia fecal (8). La mayor parte de los estudios sobre la microbiota se realiza en microbiota de la materia fecal, la cual no necesariamente está correlacionada con la microbiota de la mucosa o el moco intestinales.

La microbiota de un individuo se establece relativamente pronto después del nacimiento. Incluso

si éste fue por vía vaginal o por cesárea, la microbiota muestra diferencias al mes de edad (9). Las bacterias del *phylum Bacteroidetes* tienen dominio numérico en la juventud, pero disminuyen hacia la edad adulta, mientras que lo opuesto ocurre con el *phylum Firmicutes* (10). Los ancianos que viven en asilos tienen menor diversidad microbiana que los que viven en la comunidad, y muestran una alta prevalencia de *Clostridium perfringens* y bajos números de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (11).

Se han estudiado las comunidades bacterianas en distintas poblaciones y a distintas edades en poblaciones amerindias, de Malawi y de Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) (12). Los interesantes hallazgos nos muestran que a los 3 años del nacimiento, la comunidad bacteriana en los niños tiene características similares a la de los adultos de su propia población. Sin embargo, encontraron diferencias significativas en la composición filogenética entre individuos de distintos países, particularmente entre los pobladores de EEUU y las otras dos comunidades. La diversidad bacteriana aumentó con la edad en las tres poblaciones, pero la microbiota fue menos diversa en los adultos norteamericanos.

Un problema en el estudio de la microbiota es la enorme cantidad de distintas bacterias en una comunidad. En años recientes ha surgido el concepto de "enterotipos", es decir, tipos de poblaciones intestinales basados en su similitud taxonómica (13). Los enterotipos específicos se han asociado con la cantidad de proteína, grasa y carbohidratos en la dieta del individuo (14) y se han tratado de establecer asociaciones entre los enterotipos y enfermedades específicas como la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Crohn (15).

Ding y cols. analizaron las muestras en 18 puntos corporales de 300 individuos sanos y en el mismo individuo en dos o más episodios de tiempo. Encuentran que mediante el análisis se pueden construir tipos de comunidades bacterianas que tienen una fuerte asociación con la historia de alimentación al seno en la infancia, el género del individuo y su grado educativo. Aunque los tipos taxonómicos de poblaciones bacterianas en las distintas regiones corporales son muy diferentes, demostraron que la presencia de un tipo en, por ejemplo, la boca, predice el tipo de comunidad en otra región, por ejemplo, el intestino. También demostraron que las comunidades bacterianas intestinales fueron estables en el tiempo (16).

En otro intento de ordenar la vasta información genética bacteriana, a partir del análisis del microbioma de 123 individuos no obesos y 169 obesos,

se elaboró el concepto de "cuenta alta de genes" y "cuenta baja de genes" (17). El microbioma con una cuenta alta de genes es favorable para la salud digestiva y tiene una alta proporción de organismos productores de ácido butírico, un incremento en la producción de hidrógeno y el desarrollo de un ecosistema metanogénico/acetogénico con una producción reducida de sulfuro de hidrógeno. Los individuos con estas características tuvieron un microbioma robusto con baja prevalencia de trastornos metabólicos y obesidad. Los individuos con cuentas bajas de genes tenían mayor proporción de bacterias pro inflamatorias (17).

FUNCIONES DE LA MICROBIOTA

Nutrición y balance energético. Los ratones que crecen libres de gérmenes tienen un desarrollo corporal anormal, con la pared intestinal atrófica y el hígado, los pulmones y el corazón de bajo peso. La colonización de ratones libres de gérmenes con la microbiota de ratones normales, produce un incremento dramático de la grasa en 10-14 días, a pesar de una disminución en el consumo de alimentos (18). Varios de los beneficios dietéticos que se atribuyen a la fibra son consecuencia de la fermentación por la microbiota colónica y los productos de esta fermentación. Los carbohidratos no absorbidos por el individuo se fermentan para producir ácidos orgánicos que proveen energía para otras bacterias, para el epitelio intestinal y los tejidos en general (19).

La microbiota intestinal produce muchas enzimas que pueden metabolizar el contenido intestinal. El tipo de bacterias está determinado en parte por el tipo de sustrato alimenticio del intestino y la competencia con otras poblaciones bacterianas (19). Se estima que 10% de toda la energía que absorbemos se deriva de la digestión bacteriana de polisacáridos complejos de la dieta (principalmente almidón y fibra dietética) (20) que el intestino humano no puede digerir ni absorber. Por medio de las enzimas bacterianas se convierten en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (21), sobre todo el acético, el propiónico y el butírico (aproximadamente 95% de los AGCC). También se produce una cantidad menor de ácido láctico, caproico, valérico, succínico y fórmico (el restante 5%) (19).

Los AGCC son ácidos débiles e inhiben el crecimiento de las bacterias patógenas. La diversidad de la microbiota intestinal y la abundancia de bacterias productoras de AGCC se han asociado con la recuperación de energía de la dieta y el peso corporal (20). La capacidad para fermentar carbohidratos de

la dieta varía ampliamente entre microorganismos y las evidencias apuntan hacia una mayor eficiencia de la microbiota intestinal de los individuos con sobrepeso para degradar los carbohidratos no digeribles de los vegetales (21).

La cantidad de AGCC producidos tiene también relación con el tiempo de tránsito intestinal (22).

Las concentraciones elevadas de ácido butírico colónico incrementan la motilidad del intestino y limitan el crecimiento de microorganismos patógenos. El ácido butírico es la fuente de energía preferida por las células epiteliales del colon, y modula la proliferación y actividad metabólica de estas células. *Faecalibacterium prausnitzii* y *Eubacterium/Roseburia* producen altos niveles de ácido butírico (23).

Se ha descrito, además, una microbiota humana de "tipo obeso", asociada al exceso de peso y al síndrome metabólico, con un incremento de la razón *Firmicutes/Bacteroidetes* (24). Las *Bifidobacteria* y los *Bacteroides spp* parecen ser protectores contra el desarrollo de obesidad, por lo que la obesidad podría tener un componente microbiano, con probables implicaciones terapéuticas (25). El fenotipo generador de obesidad puede ser transmisible: la implantación de la microbiota intestinal obesogénica en ratones libres de gérmenes trae como resultado una adiposidad incrementada en el ratón receptor (21).

En los colonocitos y el hígado, los AGCC son detectados por receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Estos receptores son una super familia de receptores transmembrana que son mediadores de una larga lista de ligandos extracelulares (26). El GPR41 se activa sobre todo por el ácido propiónico y GPR43 por los tres principales AGCC (27). El GPR109a responde sólo al ácido butírico y es necesario para el funcionamiento fisiológico óptimo.

Se ha propuesto que los AGCC son moduladores del peso corporal y la gluconeogénesis. Los ratones alimentados con dietas altas en grasa y acetato tienen niveles reducidos de grasa corporal en comparación con los controles que no recibieron acetato (28). Hay una disminución de la adiposidad y un aumento de la sensibilidad a la insulina en ratones obesos alimentados con suplementos dietéticos de ácido butírico a causa de la activación del tejido adiposo café (29). La ingestión de AGCC puede incluso controlar el gasto energético por medio del receptor GPR41 (30). Los AGCC son sustratos directos de la gluconeogénesis y la lipogénesis en el hígado. Su administración en modelos de obesidad disminuyó la grasa en el hígado y mejoró la resistencia a la

insulina (31). Los AGCC pueden controlar la ingesta alimentaria al liberar hormonas de la saciedad como el péptido YY y el péptido 1 parecido a glucagon (GLP-1), el cual además retrasa el vaciamiento gástrico y disminuye la secreción ácida gástrica (32). También pueden modular la expresión del factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF), que es un regulador del metabolismo de la grasa. Éstos y otros resultados demuestran la importancia de la microbiota en el metabolismo (20).

Una microbiota sana requiere suficiente proteína como fuente de nitrógeno, pero el metabolismo proteico puede provocar la formación de poliaminas, sulfuro de hidrógeno y compuestos N-nitroso, que contribuyen al estrés oxidativo, la toxicidad celular, la pérdida de las células epiteliales, de la integridad de la barrera intestinal y el daño al ADN del hospedero (23). El exceso en el consumo de grasas de la dieta aumenta el crecimiento de bacterias reductoras de sulfato o sulfito (*Clostridium XI/XIVa*), que produce un incremento de los ácidos biliares secundarios pro inflamatorios y genotóxicos, como el desoxicólico (33).

Por otro lado, las bacterias como *Bifidobacterium* pueden generar vitaminas (vitaminas K, B₁₂, biotina, folato y tiamina) (10). La síntesis de ácidos biliares secundarios, que son importantes componentes del transporte de lípidos, es mediada por bacterias, incluyendo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* (10). Algunas bacterias como *Bacteroides thetaiotaomicron* son capaces de producir una serie de enzimas necesarias para digerir los carbohidratos, pero en general, se necesitan las enzimas de varias bacterias para romper los sustratos complejos (34), lo que significa que varias bacterias aportan sus genes para este fin y se complementan unas a otras. Las fitas bacterianas degradan el ácido fítico presente en los granos y liberan minerales como el calcio, el magnesio y el fosfato, que forman complejos con los carbohidratos, permitiendo su absorción (35). Las enzimas que degradan las mucinas ayudan a las bacterias a suprir sus necesidades metabólicas y a la renovación de la barrera mucosa. La producción bacteriana de gases como el metano, el hidrógeno, el sulfuro de hidrógeno y el dióxido de carbono se asocia con la digestión y fermentación en el tracto gastrointestinal, pero el exceso de producción de los gases puede causar problemas como distensión y dolor.

Un tema altamente controvertido es si el cambio en la dieta transforma a las poblaciones microbianas intestinales o si el cambio de las poblaciones intestinales es un evento primario que puede con-

ducir a la enfermedad. Cualquiera que sea el evento inicial, hay un incremento de las bacterias asociadas al detrimento de la salud (19).

MADURACIÓN DEL SISTEMA INMUNE

El tracto gastrointestinal es un sitio de exposición natural tanto a patógenos deletéreos como a bacterias comensales. El funcionamiento correcto del intestino es de tolerancia a los comensales y atenuación de la respuesta a los patógenos (36). Las bacterias comensales activan a las células inmunes como macrófagos, neutrófilos, células B y T para producir factores antimicrobianos (37). La mucosa intestinal ejerce una respuesta inmune adaptativa y una respuesta inmune innata. Por medio de la primera es capaz de responder a infinidad de antígenos. La inmunidad innata, por otro lado, consiste en la capacidad heredada filogenéticamente de responder a patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) como los lipopolisacáridos (LPS), por medio de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP). Estos receptores incluyen a los receptores tipo Toll (TLR). Cuando los LPS se unen a los TLR, se produce una respuesta inflamatoria intensa con daño a los tejidos blanco (38).

La respuesta inmune adaptativa del intestino es particularmente sensible a la presencia de microorganismos. El tipo de bacterias intestinales puede determinar si se activan o no los distintos subtipos de células T ayudadoras (T_H) y si se promueve un ambiente intestinal anti inflamatorio o pro inflamatorio (39). Por ejemplo, el polisacárido A, producido por bacterias como *Bacteroides fragilis*, activa al receptor tipo toll 2 (TLR2) que incrementa la formación de células T reguladoras (T_{reg}) con el consiguiente incremento en la secreción de IL 10, una citosina anti inflamatoria. La presencia de bacterias patógenas induce la secreción de citocinas proinflamatorias (IL1, IL6, IL12 e IL13) que activan a células dendríticas y macrófagos. Por otro lado, las bacterias comensales incrementan la formación de T_{reg} a través de los AGCC (20).

La "teoría de la higiene" fue propuesta en 1989 por Strachan, quien postuló que la disminución en la carga microbiana debida a la elevación de los estándares de higiene en los países desarrollados podría incrementar la incidencia de enfermedades autoinmunes (40). La disminución en la exposición a la microbiota a temprana edad podría impedir el desarrollo correcto de los mecanismos inmunorreguladores que pueden propiciar enfermedades inflamatorias de manera posterior (41). En ratones, se ha demostrado que un periodo posnatal libre de

gérmenes tan corto como 3 semanas puede ejercer cambios permanentes en la inmunidad (42).

Se han demostrado diferencias significativas en la microbiota intestinal en niños de África en comparación con niños de Europa (43). Las alergias y el asma son prácticamente inexistentes en las comunidades rurales de África. Además, los niños que viven en granjas tienen una incidencia menor de asma que los niños que crecen en la ciudad (44).

No sabemos hasta qué grado los cambios en la microbiota a causa del progreso y la higiene son el detonante de múltiples enfermedades que han aumentado en incidencia en las últimas décadas. Pero las evidencias apuntan a que una exposición adecuada a la diversidad microbiana es sana para el individuo. Otra cuestión importante es que no sabemos si el efecto del tipo de microbiota a la que se expone el individuo en sus primeros años de vida es reversible o no se puede modificar en los años posteriores.

MECANISMOS DE DEFENSA E INTEGRIDAD DE LA MUCOSA

La microbiota intestinal induce la síntesis de proteínas antimicrobianas por medio de la estimulación de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP), incluyendo los TLR mencionados antes y otros como los receptores tipo NOD (45, 46).

Los RRP son estimulados por varios componentes microbianos como los peptidoglicanos, los lipopolisacáridos, el lípido A, los flagelos y el ARN/ADN bacteriano y también los glicanos de la pared celular de los hongos. A todos estos componentes se les ha llamado "patrones moleculares asociados a microbios" (MAMP). Los MAMP activan señales importantes para promover la función de barrera y la producción de proteínas antimicrobianas, glicoproteínas de la mucina e IgA (1).

Otro ejemplo de protección es la producción del ácido láctico por *Lactobacillus sp*, que al romper la pared bacteriana facilita la actividad antimicrobiana de la lisozima del hospedero (47).

La microbiota, en especial los organismos Gram negativos como los *Bacteroides*, activan a las células dendríticas intestinales que inducen a las células plasmáticas de la mucosa intestinal a expresar la IgA secretoria.

La competencia entre las bacterias es una de las principales características de la microbiota sana. Desde hace muchas décadas se demostró que el uso de antibióticos altera la exclusión de las bacterias patógenas por la competencia con la microbiota normal (48). Después del uso de antibióticos hay

una disminución taxonómica persistente, que en algunos casos puede durar hasta por dos años (49).

La microbiota contribuye con el desarrollo estructural de la mucosa intestinal al inducir al factor de transcripción de angiogenina-3 implicado en el desarrollo de la microvasculatura intestinal (50).

De hecho, los ratones libres de gérmenes tienen una reducción significativa de la red capilar intestinal, una menor superficie absorbiva, vellosidades delgadas, incremento del tiempo de ciclo celular y alteración de la peristalsis (51, 52).

COMPORTAMIENTO

En los últimos años se ha descrito el eje "microbiota- intestino-cerebro", pues múltiples estudios han revelado la interacción de la microbiota con el comportamiento (53). Aunque en esta área como en otras es difícil determinar si es primero "el huevo o la gallina", hay varias evidencias que apuntan a la relación del cerebro con la microbiota, empezando por la encefalopatía hepática, la relación de la microbiota con el autismo, la asociación entre el trastorno depresivo mayor y el metabolismo intestinal, entre otros (54). La exposición a un estresor social afecta la microbiota intestinal y los niveles de citocinas circulantes (55), aumenta el riesgo de enfermedades relacionadas con la inflamación e incrementa la habilidad de los patógenos de colonizar el intestino (56). Los estresores psicológicos y físicos activan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal liberando hormona corticotrópica, el estrés puede influir en la

evolución de las infecciones bacterianas entéricas (57). La microbiota puede afectar la fisiología del hospedero por medio de la producción de sustancias neuroquímicas (57). La exposición a estresores sociales puede afectar la microbiota intestinal y los niveles circulantes de citocinas (55). La repetición aguda del estrés afecta los niveles de IgA secretora (58) y niveles alterados de IgA secretora pueden provocar disbiosis. Se ha demostrado que la depresión puede conducir a un cambio en la abundancia relativa de las bacterias comensales del intestino, probablemente debido a cambios en la fisiología colónica que modifican el hábitat (59). La inducción de depresión y ansiedad en ratones se asoció con una expresión elevada de la hormona liberadora de corticotropina, un incremento de los niveles de serotonina y de la motilidad colónica, asociados a cambios del perfil de la microbiota intestinal (60).

Éste es un campo de estudio de la microbiota que se encuentra en desarrollo incipiente, pero seguramente en el futuro tendremos datos más contundentes de las posibles relaciones entre la microbiota y el sistema nervioso central.

CONCLUSIONES

El humano es un "superorganismo" compuesto por miles de bacterias, hongos, virus y células humanas, necesarios para su supervivencia. La modificación de la microbiota puede traer consigo cambios en el funcionamiento intestinal y probablemente ser causa de algunas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C y cols. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015; 21:8787-803.
2. Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect* 2001;3:1021-35.
3. Ruiz Alvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana Invest Biomed* 2012; 29.
4. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN y cols. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308:1635-1638.
5. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:6578-83.
6. Cho I, Blaser MJ. Applications of Next Generation Sequencing The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13:260-70.
7. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11:227-38.
8. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI *Science.* 2005;307:1915-20.
9. Penders J, Thijss C, Vink C, y cols. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006; 118:511-521.
10. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J y cols. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336:1262-1267.
11. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S y cols. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488:178-184.
12. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486:222-7.
13. Koren O, Knights D, Gonzalez A, y cols. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol.* 2013; 9:e1002863.
14. Arumugam M, Raes J, Pelletier E. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473:174-180.
15. Quince C, Lundin EE, Andreasson AN y cols. The impact of Crohn's disease genes on healthy human gut microbiota: a pilot study. *Gut* 2013; 62:952-954.
16. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014; 509:357-360.
17. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J y cols. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500:541-546.
18. Bäckhed F, Ding H, Wang T y cols. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:15718-23.
19. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 2014; 7:17-44.
20. Jones RM. The influence of the gut microbiota on host physiology: in pursuit of mechanisms *Yale J Biol Med* 2016; 89:285-297.
21. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA y cols. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-31.
22. den Besten G, van Eunen K, Groen AK y cols. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013; 54:2325-40.
23. Swanson HI. Drug Metabolism by the Host and Gut Microbiota: A Partnership or Rivalry? *Drug Metab Dispos* 2015; 43:1499-1504.
24. Raoult D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin microbial Infect Dis* 2008; 27:631-4.
25. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G y cols. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73:1073-8.
26. van Nassauw L, Timmermans JP. Detailed knowledge of cellular expression of G protein-coupled receptors in the human enteric nervous system is essential for understanding their diverse actions. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:959-64.
27. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA y cols. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003; 278:11312-9.
28. Kondo T, Kishi M, Fushimi T, Kaga TJ. Acetic acid upregulates the expression of genes for fatty acid oxidation enzymes in liver to suppress body fat accumulation. *Agric Food Chem* 2009; 57:5982-6.
29. Gao Z, Yin J, Zhang J y cols. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009; 58:1509-17.
30. Kimura I, Inoue D, Maeda T y cols. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:8030-5.
31. Endo H, Niioka M, Kobayashi N y cols. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS ONE.* 2013; 8:e63388.
32. Naslund E, Bogefors J, Skogar S y cols. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans. *Am J Physiol* 1999; 277:R910-R916.
33. Shen W, Gaskins HR, McIntosh MK. Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *J Nutr Biochem* 2014;25:270-80.
34. Xu J, Bjursell MK, Himrod, J y cols. A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. *Science* 2003; 299:2074-2076.
35. Sandberg AS, Andlid T. Phylogenetic and microbial phytases in human nutrition. *Int J Food Sci Technol.* 2002; 37:823-833.
36. Bates J, Diehl L Dendritic cells in IBD pathogenesis: an area of therapeutic opportunity? *J Pathol* 2014;232:112-20.
37. Maranduba CM, De Castro SB, de Souza GT y cols. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J Immunol Res.* 2015; 2015:931574.
38. Rescigno M, Sabatino AD. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest* 2009; 119:2441-2450.
39. McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014; 142:24-31.
40. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and house hold size. *BMJ* 1989; 299:1259-1260.
41. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature Immunology* 2011; 12:5-9.
42. Hansen CH, Nielsen DS, Kverka M et al. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS One* 2012;7:e34043.
43. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691-14696.
44. Genuneit J, Büchele G, Waser M, et al. The GABRIEL Advanced Surveys: study design, participation and evaluation of bias. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2011; 25:436-47.
45. Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol* 2007;19:70-83,
46. Hooper LV. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nat Rev Microbiol* 2009; 7:367-374.
47. Wall Alakomi HL, Skyttä E, Saarela M y cols. Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:2001-2005.
48. Bohnhoff M, Miller CP. Enhanced susceptibility to *Salmonella* infection in streptomycin-treated mice. *J Infect Dis* 1962; 111:117-127.
49. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1:56-66.
50. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:15451-15455.
51. Banasaz M, Norin E, Holma R, Midtvedt T. Increased enterocyte production in gnotobiotic rats mono-associated with *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68:3031-3034.
52. Alam M, Midtvedt T, Uribe A. Differential cell kinetics in the ileum and colon of germ free rats. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:445-451.

53. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:255-64,e119.
54. Giada De Palma, Stephen M Collins, Premysl Bercik, y Elena F Verdu. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol.* 2014;592(Pt 14): 2989-2997.
55. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD y cols. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun* 2011; 25:397-407.
56. Powell ND, Sloan EK, Bailey MT y cols. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β -adrenergic induction of myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110:16574-9.
57. Lyte M, Vulchanova L, Brown DR. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell Tissue Res.* 2011;343:23-32.
58. Campos-Rodríguez R, Godínez-Victoria M, Abarca-Rojano E y cols. Stress modulates intestinal secretory immunoglobulin A. *Front Integr Neurosci* 2013;7:86.
59. Rodes L, Paul A, Coussa-Charley M y cols. Transit time affects the community stability of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in an in vitro model of human colonic microbiota. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2011; 39:351-6.
60. Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA y cols. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25:733-e575.

La microbiota en las enfermedades intestinales

Dra. Mercedes Amieva Balmori

Profesora adjunta adscrita al IMSS H.G.R.O.
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Córdoba, Veracruz, México

INTRODUCCIÓN

A las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios se le ha denominado disbiosis. La disbiosis se ha asociado con afecciones tan disímiles como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad y los trastornos funcionales digestivos.

El prototipo de los trastornos funcionales digestivos es el síndrome de intestino irritable (SII), y aunque no se conoce cuál es la causa del SII, actualmente se cree que esta enfermedad tiene una etiología multifactorial en la cual varios agentes interactúan produciendo alteraciones sensitivas y motoras dentro del sistema nervioso entérico (1). Las infecciones, los trastornos emocionales y la dieta son algunos de los factores que más se han relacionado con estas alteraciones. Recientemente, se han demostrado diferencias importantes en la microbiota de los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) y estreñimiento, que se resumirán en este capítulo.

LA MICROBIOTA

La microbiota es un ecosistema vivo complejo, formado por microbios unicelulares, principalmente bacterias, pero también virus y células eucariotas como levaduras, que ocupan toda la superficie mucosa y cutánea de nuestro cuerpo; se estima que tenemos 100 trillones de microorganismos, aproximadamente, lo que se calcula en 10 veces más el número de células humanas (2) y la mayoría habita en el intestino. La microbiota intestinal es considerada un órgano virtual por todas las funciones que realiza y la regulación de diferentes funciones psicológicas. Estos microorganismos vivos codifican más de 3 millones de genes, lo que se conoce como el microbioma (3, 4). La microbiota intestinal está compuesta por 17 familias, 50 géneros y más de 1 000 especies de bacterias, su composición varía entre cada individuo y existen cambios durante la vida que depen-

den principalmente de factores ambientales, estilo de vida, dieta, consumo de medicamentos, estrés y procedimientos médicos invasivos. La microbiota intestinal está constituida predominantemente por 4 filos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. En los adultos, los *Bacteroidetes* y *Firmicutes* son los filos prevalentes.

En las personas sanas, la microbiota intestinal interactúa con el huésped humano en una relación mutualista, el intestino provee a las bacterias de un ambiente para crecer y las bacterias generan el ecosistema, que contribuye a mantener la homeostasis con el huésped modulando múltiples funciones (5), como el desarrollo intestinal en el recién nacido, procesamiento de nutrientes y digestión, respuestas inmunes, resistencia a patógenos, control de energía, metabolismo de los lípidos, desarrollo cerebral y su función (6, 7).

La microbiota colónica tiene aproximadamente de 800 a 1 000 especies por individuo, pero 62% de ellas no se conocía y 80% de las bacterias identificadas por la metagenómica se considera no cultivable (8). Esta microbiota se puede alterar o cambiar en su número o composición induciendo disbiosis, lo que puede llevar a una alteración en la regulación de funciones y manifestarse en un amplio espectro de enfermedades, como el síndrome metabólico, diabetes, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades psiquiátricas y neurológicas, así como intestino irritable y estreñimiento (9).

El ecosistema de la microbiota se subdivide en dos nichos: la microbiota luminal y la asociada a la mucosa, cada una con funciones metabólicas e inmunológicas diferentes. Recientemente, Maharshak y cols. (10) caracterizaron y compararon la microbiota luminal y asociada a la mucosa en humanos que no recibieron preparación colónica y con secuenciación de alto rendimiento del gen 16S RNAR, se estudiaron muestras fecales frescas y biopsias del sigmaoides de intestino no preparado en 24 sujetos

sanos. Los resultados mostraron que las poblaciones de ambos nichos son diferentes, la diversidad fue menor en la luminal. La abundancia de filotipos dominantes también fue diferente entre la microbiota luminal y la asociada a mucosa: *Firmicutes* (88.2% vs. 57.3%, p <0.001, respectivamente), *Bacteroidetes* (7% vs. 23.5%, p <0.001) y *Proteobacteria* (0.26% vs. 15.7%, p <0.001). La abundancia de 73 géneros difirió significativamente. Los géneros pertenecieron a los filotipos de *Proteobacteria* (n = 24), *Bacteroidetes* (n = 8) y *Tenericutes* (n = 2) y la mayoría de los géneros de los filos de *Actinobacteria* (8 de 12) y *Firmicutes* (15 de 26) fueron más abundante en la microbiota asociada a mucosas que en la luminal. Los autores concluyeron que ambas microbiotas son significativamente diferentes en composición y diversidad bacteriana, por lo que se deben investigar independientemente para conocer mejor el papel de la microbiota en salud y enfermedad (11).

A través de su comunicación con el epitelio gastrointestinal, las células nerviosas e inmunes, la microbiota intestinal libera moléculas que pueden señalizar órganos a distancia, y ahora se reconoce que una importante proporción de metabolitos circulando en la sangre periférica deriva de la microbiota intestinal (12) y que tiene influencia a nivel metabólico y en regiones distantes como el cerebro (13). Además, libera factores con blancos específicos en los sistemas neuronales que generan neutransmisores y neuromoduladores como la dopamina, noradrenalina, acetilcolina y ácido gama aminobutírico regulando el eje cerebro-intestino (14).

Un término relacionado con la microbiota, el microbioma y la disbiosis es la *metagenómica*; que no es más que el análisis del material genético de las bacterias. Por lo regular se toma directamente de una muestra del medio en estudio, con lo que se pueden identificar bacterias que no se detectan con los medios de cultivo convencionales.

Las primeras secuencias génicas clonaban genes específicos, en general en el gen ARNr 16S para producir un perfil específico de la diversidad en una muestra natural, sin embargo, la mayoría de la biodiversidad microbiana se perdía. Ahora, con los nuevos métodos usando la secuenciación de PCR dirigido para obtener muestras no alteradas de todos los genes miembros de la comunidad en la muestra tomada, se puede conocer de mejor manera la biodiversidad que existe.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE Y MICROBIOTA

Dentro del grupo de trastornos funcionales, el más representativo es el síndrome de intestino irritable (SII), éste es un trastorno caracterizado por dolor o malestar abdominal crónico asociado a alteraciones en el hábito intestinal en la ausencia de una patología orgánica demostrable (15); esta molestia mejora con la evacuación y los pacientes que la padecen deben haberla percibido en los últimos tres meses y estar presente cuando menos seis meses antes del diagnóstico para cumplir con los criterios de Roma, los cuales catalogan a los trastornos funcionales. La prevalencia a nivel mundial se calcula en 10 a 15% de la población (16), y recientemente se ha reportado la prevalencia en nuestro país de 7.6% en la población general de acuerdo con los criterios de Roma III (17).

La microbiota intestinal interfiere con las funciones intestinales normales en diferentes niveles, pudiendo ser causa o consecuencia del SII, ya que genera alteraciones a nivel de la motilidad, sensibilidad, señalización neuroinmune, alteraciones en la barrera mucosa, reconocimiento de receptores de expresión, así como disfunciones en el eje hipotálico-hipofisiario-adrenal (18).

La evidencia muestra que la microbiota luminal y la microbiota mucosa son diferentes entre pacientes sanos y con SII y que es diferente entre los subgrupos de SII (19); se ha encontrado un alto grado de inestabilidad en la microbiota de los pacientes con esta patología, algunos ejemplos de dichas alteraciones son la disminución de *Lactobacilli* y *Bifidobacteria* con un incremento de los anaerobios. Las bacterias de la mucosa también son más abundantes en los pacientes que los controles sanos (20). Recientemente se ha demostrado que la activación del sistema inmune intestinal en pacientes con SII conlleva a una microinflamación, encontrándose un incremento en los linfocitos intraepiteliales, mastocitos, células liberadoras de 5-hidroxitriptano que secretan las células enterocromafines (21). Estudios en animales enfatizan el importante rol de la microbiota en el balance entre inmunosupresión e inflamación a nivel digestivo, con las vías de señalización en los receptores tipo Toll (22). Es importante recalcar el papel de la inflamación de bajo grado, ya que hasta 10% de los pacientes con SII lo pueden desarrollar después de una diarrea infecciosa, lo que ahora se llama SII postinfeccioso (23). También existe la asociación entre el uso de antimicrobianos

y el desarrollo del SII, sobre todo con antibióticos de amplio espectro que generan una disbiosis posterior a su uso (24).

Por otra parte, existen estudios que también demuestran que la alteración en la microbiota puede inferir en el estado de ánimo de los humanos, como la ansiedad y la depresión, altamente prevalente en pacientes con SII. La alteración se describe es un desbalance entre *Firmicutes*:*Bacteroides*, lo que pareciera correlacionarse con depresión y ansiedad, por lo que en algunos ensayos clínicos han utilizado probióticos para tratar los síntomas de ansiedad generando mejoría clínica (25).

DISBOSIS Y ALTERACIONES MOTORAS

Se han detectado bacterias específicas que inducen cambios significativos en la motilidad intestinal, entre ellos el *Bacteroides thetaiotaomicron*, que genera alteración en la expresión de los genes implicados en la función del músculo liso y neurotransmisión (26). También se ha descrito que factores solubles del probiótico *Escherichia coli Nissle1917* mejoran la contractilidad del colon mediante la estimulación directa de las células del músculo liso (27) y el lipopolisacárido (LPS) de la cepa patogénica de *Escherichia coli* mejora la contractilidad de las células musculares del colon (28).

DISBOSIS, SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMICO Y EJE HIPOTÁLAMICO-HIPOFISARIO-ADRENAL

La red de comunicación bidireccional entre la vía central y periférica incluye el SNC, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso entérico y el eje hipotálico-hipofisiario-adrenal (HPA). El sistema autónomo, a través de la vía simpática y ramas parasimpáticas, impulsa estímulos aferentes como eferentes, mientras que el eje HPA modula las respuestas adaptativas del organismo a los estresores de cualquier tipo (29). Los eventos estresantes, así como las citoquinas sistémicas proinflamatorias, activan al sistema, a través de la secreción del factor liberador de corticotropina desde el hipotálamo, estimulando la secreción de la hormona adrenocorticotrópica desde la pituitaria que, a su vez, induce la secreción de cortisol desde las suprarrenales. Ambas respuestas neuronales como hormonales, inducen a la activación de diferentes células inmunes, epiteliales, neuronas entéricas, del músculo liso, células intersticiales de Cajal y las enterocromafines. Una vez activados estos sistemas, ejercen una profunda influencia en la composición de la microbiota intestinal, indirectamente mediante la modulación de varias funciones como

la motilidad, secreciones, mantenimiento de la permeabilidad intestinal y la respuesta inmune, y directamente a través de moléculas de señalización (30). Estos sistemas también están bajo la influencia de la composición de la microbiota que interactúa no sólo a nivel local con células intestinales y el sistema nervioso entérico, sino también directamente con el SNC a través de vías neuroendocrinas y metabólicas (31).

DISBOSIS Y SENSIBILIDAD VISCERAL

Ringel y cols. estudiaron a 83 pacientes con SII de acuerdo con Roma III y a 24 sujetos sanos, y caracterizaron la microbiota en muestras frescas fecales con técnicas moleculares y midieron el umbral sensitivo rectal con barostato y el dolor abdominal. Los autores hallaron que el dolor abdominal se correlacionó positivamente con la diversidad, riqueza y uniformidad de la microbiota intestinal. Los *Bacteroidetes* y varios grupos de *Bacteroides* se correlacionaron positivamente con dolor abdominal y negativamente con el promedio de bienestar. En contraste, el filo *Actinobacteria* y *Bifidobacterium spp.* se correlacionaron negativamente con dolor abdominal y negativamente con el bienestar (32).

ESTREÑIMIENTO

La prevalencia del estreñimiento se ha estimado entre 5 a 25%, y en un metaanálisis en México se ha calculado en 14.4% para la población en general (33). La etiología del estreñimiento es considerada multifactorial y recientemente se han descrito alteraciones en la microbiota que se relacionan con el estreñimiento.

El volumen de la materia fecal está constituido en 50% de su peso por bacterias (34), por lo se puede inferir el impacto que tiene la microbiota en las heces. El papel de las bacterias intestinales en la digestión de la fibra dietética se documentó desde hace más de 80 años (35) y la interacción fibra-microbioma, fibra-hábito intestinal, tránsito colónico, peso de las heces, ha sido detallado desde hace varias décadas. Otros factores luminales modulados por la microbiota como la producción de los ácidos grasos de cadena corta (36) y ácidos biliares (37), pueden influir en la motilidad y secreción del colon. Con base en estos efectos fisiológicos, una deficiencia de ácidos biliares o un exceso de ciertos ácidos grasos de cadena corta podrían contribuir a la fisiopatología del estreñimiento.

Sin embargo, si los metabolitos bacterianos, como los ácidos grasos de cadena corta, los componentes de las células bacterianas como los lipo-

polisacáridos a través de interacciones entre las células bacterianas y el sistema inmune, las bacterias comensales y las patógenas pueden influir en una variedad de funciones intestinales y, por ende, tener un rol en la patología del estreñimiento, es aún controversial. Existen dos líneas que evidencian la asociación entre estreñimiento y la microbiota intestinal, la primera es que la ingesta de cepas de probióticos mejora algunos síntomas de estreñimiento (38), y la segunda es que en estudios de microbiota se han descrito diferencias significativas entre sujetos sanos y pacientes estreñidos. Por ejemplo, en pacientes con estreñimiento existe una disminución de los *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* con un incremento de microbiota patógena como *Pseudomas aeruginosa* y *Campylobacter jejuni* (39). Estas alteraciones pueden influir en la motilidad y funciones secretoras. Khalif y cols. (40) encontraron que la principal diferencia en el microbioma es la disminución de la abundancia en *Bifidobacterias*.

Por otra parte, el metano es uno de los gases presentes en el intestino humano y es producto de la fermentación bacteriana anaerobia producida por Archaea a través de la reducción del dióxido de carbono mediante hidrógeno. El metano se ha relacionado con estreñimiento, así como con SII con predominio de estreñimiento (41). *Methanobrevibacter smithii* es el metanógeno dominante en el intestino humano y se estima que aproximadamente un tercio de la población estadounidense es productora de metano. En estos sujetos, cuando se

administra un carbohidrato no absorbible como la lactulosa en lugar de hidrógeno, se produce metano (42). Aunque la interpretación de las pruebas de aliento en pacientes con SII aun hoy en día es controversial, existe el consenso de que la excreción preferencial de metano en una prueba de aliento con lactulosa es predictiva del subtipo de SII con estreñimiento, así como mayor relación con el estreñimiento crónico (43). Se ha descrito que el metano puede afectar la velocidad del tránsito intestinal, reducir la secreción de serotonina y se ha asociado con el SII, la diverticulosis y el cáncer de colon (44). Se han demostrado tiempos de tránsito intestinal prolongados en adultos productores de metano (45). Un estudio reciente evaluó la producción de metano en 629 pacientes con síntomas intestinales por medio de una prueba de aliento con glucosa, 32.3% de los pacientes eran productores, y se pudo correlacionar significativamente con el estreñimiento crónico. Además, su producción fue más alta en pacientes con estreñimiento en comparación con los individuos sanos, y mucho mayor que la de los pacientes con diarrea (46).

CONCLUSIÓN

Existe mucho por descubrir acerca de la microbiota en los trastornos funcionales digestivos. Es interesante conocer las nuevas investigaciones acerca de este segundo cerebro y órgano virtual para comprender mejor la fisiopatología y ofrecer al paciente mejores tratamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remes-Troche JM. Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones. *Med Int Mex* 2012; 28(5):461-472.
2. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977;31:107-133.
3. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C y cols. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464:59-65.
4. Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem* 2009; 55:856-66.
5. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol* 2011; 31 Suppl 1: S29-S34.
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022-1023.
7. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, Mazmanian SK. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011; 332:974-977.
8. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308:1635-8.
9. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489:242-249.
10. Ringel Y, Maherak N, Ringel-Kulka T, Ashley Wolber E, Balfour R, Carroll IC. High throughput sequencing reveals distinct microbial populations within the mucosal and luminal niches in healthy individuals. *Gut Microbes*. 2015;6(3):173-181.
11. Valdovinos-Díaz MA. Microbiota intestinal en los trastornos digestivos. *Rev Gastroenterol Méx* 2014; 79(Supl 1):19-21.
12. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336:1262-1267.
13. Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Sawaki E, Koga Y, Benno Y. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front Syst Neurosci* 2013; 7:9.
14. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-712.
15. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47.
16. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-721.e4.
17. Amieva-Balmori M, Remes-Troche JM. Epidemiología sobre el intestino Irritable en México en SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN MÉXICO. Un estudio epidemiológico SIGAME. Primera Edición. México, DF. Editorial D.R. ASECOM, 2015. ISBN: 978-607-96924-0-7.
18. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016 February 21; 22(7):2219-2241.
19. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, Saarela M, Korpela R, Palva A. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 373-382.
20. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62:159-176.
21. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122:1778-1783.
22. He Q, Wang L, Wang F, Li Q. Role of gut microbiota in a zebrafish model with chemically induced enterocolitis involving toll-like receptor signaling pathways. *Zebrafish* 2014; 11:255-264.
23. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-544.
24. Villarreal AA, Aberger FJ, Benrud R, Gundrum JD. Use of broad spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WMJ* 2012; 111:17-20.
25. Fond G, Lououdou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, Roger M, Tamouza R, Leboyer M, Boyer L. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:651-660.

26. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291:881-884.
27. Bär F, Von Koschitzky H, Roblick U, Bruch HP, Schulze L, Sonnenborn U, Böttner M, Wedel T. Cell-free supernatants of *Escherichia coli* Nissle 1917 modulate human colonic motility: evidence from an in vitro organ bath study. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:559-566.
28. Guarino MP, Sessa R, Altomare A, Cocca S, Di Pietro M, Carotti S, Schiavoni G, Alloni R, Emerenziani S, Morini S, Severi C, Cicala M. Human colonic myogenic dysfunction induced by mucosal lipopolysaccharide translocation and oxidative stress. *Dig Liver Dis* 2013;45:1011-1016.
29. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015;28:203-209.
30. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:306-314.
31. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014;146:1500-1512.
32. Ringel Y, Salojarvi J, Ringel-Kulka T, et al. Associations of Abdominal Pain and Visceral Hypersensitivity with Intestinal Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2015; Gastroenterology, Vol. 148, Issue 4, S-131-S-132.
33. Remes-Troche J.M., Tamayo de la Cuesta J.L. Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. A Epidemiology (meta-analysis of the prevalence), pathophysiology and classification. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:126-132.
34. Stephen AM, Cummings JH. The microbial contribution to human faecal mass. *J Med Microbiol* 1980; 13:45-5.
35. Mangold E. The digestion and utilisation of crude fibre. *Nutr Abstr Rev* 1934;3:647-656.
36. Binder HJ, Mehta P. Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption in vitro in the rat distal colon. *Gastroenterology* 1989;96:989-996.
37. Mekhjian HS, Phillips SF, Hofmann AF. Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids: perfusion studies in man. *J Clin Invest* 1971; 50:1569-1577.
38. Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, Guerra V, Valerio F, Lavermicocca P, De Candia S, Russo F. Randomised clinical trial: efficacy of *Lactobacillus paracasei*-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation—a double-blind, controlled, crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:441-450.
39. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr* 2011;6(3):209-240.
40. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis* 2005;37:838-849.
41. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20:31-40.
42. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290:G1089-G1095.
43. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, et al. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1612-1618.
44. Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 2010; 55:2135-43.
45. Stephen AM, Wiggins HS, Englyst HN, et al. The effect of age, and level of dietary fibre from wheat on large-bowel function in thirty healthy subjects. *Br J Nutr*. 1986; 56:349-61.
46. Icaza-Chávez M.E. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Méx* 2013;78(4):240-248.

¿Cómo se puede manipular la microbiota intestinal?

Dr. Max Julio Schmulson Wasserman, MD, RFF

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)
Unidad de Investigación en Medicina Experimental
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Hospital General de México
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

El tracto gastrointestinal de los mamíferos se ha desarrollado a lo largo de millones de años de manera conjunta con un gran número de microbios en una relación simbiótica. Para mantener un nicho estable, estos procariontes ejercen influencia sobre múltiples vías metabólicas que resultan de una señalización interactiva microbiota-huésped que impactan con mucha fuerza sobre los fenotipos metabólicos del último. Por otro lado, sólo la minoría de las bacterias del intestino se puede cultivar, y con el advenimiento de técnicas independientes tales como la biología molecular, ha cobrado importancia el papel de la microbiota, en salud y enfermedad. Por supuesto, los trastornos gastrointestinales no son la excepción y la manipulación de la microbiota/microbioma resulta en un arma terapéutica en pleno proceso de desarrollo, desde los probióticos hasta el trasplante de microbiota fecal. Además, debido a que la disbiosis resulta en alteraciones en los niveles de ciertos microbios y co-metabolitos del huésped, la identificación de estos marcadores metabólicos podría mejorar la detección temprana de enfermedades y dar claves de cómo manipular el microbioma para promover la salud o tratar enfermedades.

Para entender estas formas de manipulación, debemos comenzar por definir microbiota, microbioma y disbiosis. Microbiota se refiere a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado (1), en nuestro caso de interés, es el intestino. Se estima que la microbiota intestinal humana contiene 10^{14} células, lo que sobrepasa el contenido de células en el cuerpo humano en 10 veces, incrementando desde 10^1-10^3 por gramo en el duodeno hasta $10^{12}-10^{14}$ en el colon (2). Es decir, este último presenta la mayor densidad de bacterias en todo el cuerpo humano. Además, la composición varía de aquella presente en la luz intestinal, a aquella embebida en la capa de

moco y la presente en la materia fecal (3). La microbiota se clasifica taxonómicamente mediante la división tradicional de filotipo, clase, orden, familia, género y especie, y en la actualidad se han descrito más de 50 filotipos de los cuales 10 habitan en el colon y predominan Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacterias (4, 5). Por otra parte, al conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos se le denomina microbioma (6). El Proyecto del Microbioma Humano ha identificado aproximadamente a 30% de la microbiota intestinal (7). Además, el proyecto de Metagenómica del Tracto Intestinal Humano en Europa y muchos otros grupos, trabajan activamente para identificar todos los genes de la microbiota.

La microbiota gastrointestinal se requiere para una digestión óptima de los alimentos, el desarrollo de resistencia contra patógenos (resistencia a la colonización), para el desarrollo del tejido linfoide asociado con la mucosa, y para el mantenimiento de la homeostasis inmune local y sistémica. Estos últimos incluyen ciertas bacterias y parásitos del tipo nemátodos (8). Así pues, disbiosis es el término con el que se conoce a las alteraciones en el balance entre las bacterias pro y anti-inflamatorias y a la reducción en la diversidad bacteriana (9), así como la respuesta adversa del hospedero a estos cambios (1). Desde el punto de vista intestinal, la disbiosis se ha relacionado con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), infecciones como el *C. difficile*, cáncer colorrectal y entre los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI), con el síndrome de intestino irritable (SII) (10). De hecho, la nueva definición de Roma IV para los TFGI, es decir, los trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC), los refiere como un grupo de trastornos clasificados mediante síntomas y que se relacionan con cualquier combinación de motilidad, hipersensibilidad visceral, alteraciones de la mucosa y función inmunológica de ésta,

microbiota intestinal y/o el procesamiento a nivel del sistema nervioso central (11). El presente capítulo se enfocará principalmente en la manipulación de la microbiota en este grupo de trastornos.

MANIPULACIÓN DE LA MICROBIOTA

A pesar de que en la mayoría de los casos no está claro si la disbiosis es la causa o la consecuencia de la enfermedad con la que se relaciona, ésta provee un racional para la manipulación profiláctica o terapéutica de la microbiota disbiótica. Las posibilidades incluyen la administración de bacterias vivas que se encuentran disminuidas en el individuo enfermo, y/o sustancias para incrementar la población de dichas bacterias (12). Las estrategias disponibles en la actualidad comprenden las modificaciones dietéticas, prebióticos, probióticos, simbióticos, antibióticos y trasplante de microbiota fecal. Éstas están dirigidas a restaurar el balance de la normobiosis, sin embargo, la habilidad de dichas estrategias para corregir la disbiosis y lograr el beneficio terapéutico está aún por ser bien caracterizada (9). En teoría, cada enfermedad asociada con alteraciones de la microbiota intestinal se debería beneficiar de la modulación de ésta. Sin embargo, diferentes intentos no han producido resultados idénticos para cada enfermedad, como se mostrará en algunos ejemplos (10).

A continuación revisaremos las diversas estrategias para manipular o modular la microbiota en TIIC, pero para ello debemos entender la relación de estos trastornos con la microbiota. Específicamente en SII, el más estudiado de los TIIC, al menos cuatro factores apoyan esta relación: 1. El desarrollo de SII posterior a una infección gastrointestinal en un grupo aproximado de 10% (incidencia de 3 a 17%), conocido SII-Post Infección (SII-PI); 2. SII posterior a disbiosis por el uso de antibióticos; 3. La disbiosis generada por sobreponer la bacteria del intestino delgado (SIBO) puede generar SII; 4. Respuesta terapéutica a probióticos y antibióticos luminales en un grupo de pacientes con SII (13).

DIETA

La mayoría de los pacientes con SII refiere que sus síntomas se desencadenan con alimentos y la dieta provee sustratos para la fermentación bacteriana. Teniendo en cuenta que la composición de la microbiota intestinal se encuentra alterada en SII, la relación de la dieta, composición de la microbiota y productos de fermentación microbiana pueden desempeñar un papel fundamental. Ésta es una de las explicaciones para los hallazgos inconsistentes

de los estudios que comparan la microbiota en pacientes con SII y controles sanos. Por ejemplo, la dieta baja en FODMAP (oligosacáridos y polioles fermentables) ha demostrado mejorar los síntomas del SII. Sin embargo, la incorporación de la caracterización de la microbiota en dichos estudios daría luz sobre el impacto dietético de estas intervenciones sobre la microbiota, así como una oportunidad para examinar si la microbiota puede predecir la respuesta a la modificación dietética (14). En este sentido, sólo dos estudios han evaluado el efecto de la dieta baja en FODMAP sobre la microbiota, pero infortunadamente, de manera negativa. El primero, un estudio de cuatro semanas, demostró por FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia), reducción significativa de Bifidobacterias en heces (15). En un segundo estudio, esta dieta disminuyó la abundancia de Bifidobacterias, pero se contrarrestó con la administración simultánea del probiótico VSL#3 (16). Hay que recordar que uno de los hallazgos más consistentes en SII es la reducción de Bifidobacterias (13), por lo cual se requieren mayores estudios del efecto de los FODMAP.

PROBIÓTICOS

Según la Organización Mundial para la Salud, los probióticos son microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas son benéficos para la salud del huésped (17). Actúan por diversos mecanismos que afectan la composición o la función de la microbiota comensal y la respuesta epitelial e inmunológica del huésped. Algunas intervenciones con probióticos han demostrado ser promisorias en condiciones tales como dermatitis atópica, enterocolitis necrotizante, "pouchitis" y SII (18). Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios que puedan relacionar una mejoría clínica con cambios en la microbiota (18). Recientemente, un estudio evaluó la composición de la microbiota fecal en sujetos sanos a quienes se les administró una de tres cepas de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-4036, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4034 y *Bifidobacterium breve* CNCM I-4035) que previamente habían demostrado tener efectos inmunomoduladores. El género más abundante en el grupo que recibió *L. rhamnosus* CNCM I-4036 o *L. paracasei* CNCM I-4034 fue Bacteroidetes. También se encontró un incremento significativo en el género *Lactobacillus* luego de administrar *L. rhamnosus* CNCM I-4036. Las diferencias iniciales en la microbiota del colon se homogeneizaron en los sujetos que recibieron *L. rhamnosus* CNCM I-4036. Algunos órdenes que estaban presentes originalmente des-

aparecieron luego de *L. rhamnosus* CNCM I-4036, mientras que otros se detectaron luego de la intervención. Los resultados muestran que el uso de estas cepas bacterianas induce cambios en la microbiota del colon (19).

En una revisión sistemática y meta-análisis en SII y en estreñimiento crónico, Ford y cols. reportaron un riesgo relativo (RR)= 0.79 (IC95%: 0.70-0.89) para la persistencia de síntomas con probióticos vs. placebo (20). Los probióticos fueron benéficos en la mejoría global del SII, dolor abdominal, distensión subjetiva y flatulencia con un número necesario a tratar (NNT) de 7. Las evidencias apoyan el uso de combinaciones de probióticos como grupo, pero no de ninguno de los que fueron estudiados de manera individual como el *L. plantarum* DSM 9843, *E. coli* DSM 1752, y *S. faecium*. También se encontró una tendencia con *Bifidobacterium*, en términos de la mejoría global de síntomas y dolor abdominal (20). Sin embargo, falta por determinar cuál cepa o especie específica es la benéfica. Los efectos adversos fueron raros, pero más comunes con probióticos con un número necesario para desencadenar daño (NNH) de 35 (20). En estreñimiento crónico (EC), los probióticos parecen tener efectos benéficos incrementando el número de evacuaciones por semana en 1.49 (IC95%: 1.02-1.96), pero estos datos se basaron sólo en dos estudios controlados aleatorizados; uno de dos semanas con la combinación de *B. lactis* DN-173010, *S. thermophilus* y *L. bulgaricus* (21) y el otro con *L. casei* YIT 9029 FERM BP-1366 (22).

PREBIÓTICOS

En los últimos 100 años la nutrición humana ha evolucionado de la definición de nuestras necesidades nutricionales a la identificación de formas de adquirirlas y de los componentes que pueden optimizar nuestras funciones fisiológicas y psicológicas o alimentos funcionales (23). El concepto de prebióticos surgió en 1990 (23), definidos como ingredientes de la dieta que son selectivamente fermentados resultando en cambios específicos en el consumo y/o la actividad de la microbiota gastrointestinal, de manera que confiere beneficios para la salud del huésped (24). Por ejemplo, los fructanos tipo inulina y la lactulosa modulan el tránsito intestinal, disminuyen la putrefacción dentro de la luz intestinal, previenen infecciones y mitigan la respuesta inflamatoria (24).

Las evidencias en SII son limitadas. Un estudio con 20 g de inulina mostró a las 4-6 semanas empeorar los síntomas, mientras que éstos mejoraron con el placebo. A las 12 semanas se observó una adapta-

ción, pero aún sin diferencias con placebo (25). Sin embargo, otros dos estudios han reportado efectos benéficos con prebióticos en SII. En uno doble-ciego controlado con placebo, en 105 pacientes con SII, el tratamiento con inulina por 6 semanas redujo la incidencia e intensidad de síntomas y la calidad de vida (26). Otro estudio evaluó galactooligosacáridos (GOS) en un protocolo doble-ciego controlado con placebo en 44 sujetos con SII, aleatorizados a tres grupos: placebo 7 g/día, GOS 3.5 g/día y placebo 3.5 g/día, o GOS 7 g/día, por 6 semanas (27). El prebiótico mejoró significativamente flatulencia, distensión subjetiva y la calificación compuesta de síntomas. También incrementaron las Bifidobacterias en heces fecales (27). La revisión sistemática y meta-análisis de Ford y cols. no encontró estudios aleatorizados controlados en SII y un solo estudio en EC no mostró eficacia (20).

SIMBIÓTICOS

Son la combinación de prebióticos y probióticos. El meta-análisis de Ford y cols. no encontró beneficios en SII, sin embargo, esto fue basado en dos estudios. En contraste, en EC fueron benéficos con un RR= 0.78 (IC95%: 0.67-0.92) para disminuir la falta de respuesta al tratamiento con un NNT de 5 (20).

ANTIBIÓTICOS

Los crecientes conocimientos sobre la microbiota han cambiado la visión sobre los antibióticos en medicina. Actualmente, éstos no sólo se consideran armas terapéuticas benéficas, sino también potencialmente nocivas, ya que el abuso parece ejercer un papel relevante en la patogénesis de varios trastornos relacionados con alteraciones de la microbiota, como son la infección por *C. difficile* y trastornos metabólicos como obesidad y diabetes. Las alteraciones de la microbiota producida por los antibióticos parecen estar relacionadas tanto con factores propios de los antibióticos (clase, tiempo de exposición o ruta de administración) como con factores del huésped. A pesar de ello, los antibióticos son considerados seguros para el manejo de ciertas enfermedades no transmisibles, como es el caso del SII. De hecho, algunos actúan de manera positiva generando un efecto "eubiótico", al incrementar la abundancia de las bacterias benéficas para la salud (28). Tal es el caso de la rifaximina, un antibiótico semisintético, análogo de la rifamicina, diseñado para tener poca absorción gastrointestinal (29). La rifaximina fue aprobada por la FDA en 2015 para el tratamiento del SII-D. El Consenso Mexicano sobre el Síndrome de Intestino Irritable de la Asociación Mexicana de

Gastroenterología ha considerado una recomendación *Fuerte* a favor de rifaximina por la mejoría global de los síntomas en SII sin estreñimiento (SII-No E) incluyendo distensión objetiva y subjetiva y consistencia de las evacuaciones sueltas/líquidas, sin efectos adversos significativos (30). A diferencia de otros tratamientos disponibles para el SII que requieren una administración diaria para mantener la eficacia, dos semanas de tratamiento con rifaximina logran mejoría de los síntomas que persiste hasta por 12 semanas. Por tanto, en una revisión sobre su mecanismo de acción, Pimentel concluye que éste debe ir más allá de un mero efecto bactericida. Los datos sugieren que en SII la rifaximina puede disminuir la respuesta pro-inflamatoria del huésped a los productos bacterianos. En algunos casos, la SIBO puede desempeñar un papel en el SII y debido a que rifaximina tiene una alta solubilidad en el intestino delgado, podría restaurar la diversidad microbiana en este microambiente (31). Consistente con esta hipótesis, según el mismo autor, la rifaximina ha mostrado eficacia antibiótica contra aislados de pacientes con SIBO. En otras palabras, la restauración de la diversidad microbiana por la rifaximina puede llevar a una reducción en la fermentación bacteriana y en los síntomas clínicos del SII (31).

En una revisión basada en evidencias publicada en la Revista de Gastroenterología de México, se establecieron recomendaciones para el uso de rifaximina en SII, las cuales se enumeran: 1. En pacientes con SII-No E, la rifaximina es superior al placebo en la respuesta adecuada de los síntomas globales del SII y en distensión abdominal. Además, mejora el dolor y el malestar abdominal, así como la consistencia de las evacuaciones sueltas/líquidas durante y hasta por 10 semanas pos-tratamiento (*Nivel de evidencia 1 b, Recomendación grado A*); 2. La rifaximina puede negativizar la prueba de aliento con lactulosa en aproximadamente la mitad de los pacientes con SII, lo cual se asocia con una reducción en la severidad de los síntomas (*Nivel de evidencia 4, Recomendación grado C*); 3. La frecuencia de eventos adversos es similar entre rifaximina y placebo, siendo los más frecuentes: cefalea, infecciones respiratorias altas, náuseas, nasofaringitis, diarrea y dolor abdominal (*Nivel de evidencia 1 b, Recomendación grado A*); 4. En los pacientes que requieren retratamiento con rifaximina, la efectividad parece similar a la presentada con el primer tratamiento; pero se requieren más estudios y el intervalo para realizarlo (*Nivel de evidencia 4, Recomendación grado C*); 5. Se requiere evaluar la efectividad y la seguridad a largo plazo

en SII (*Nivel de evidencia 5, Recomendación grado D*) (13).

Desde entonces, se ha publicado al menos un meta-análisis de estudios controlados aleatorizados con rifaximina, identificando 4 estudios (32-35). Se concluyó que la mejoría global de los síntomas del SII en los grupos tratados con rifaximina fue superior al placebo tanto al final del tratamiento como durante el seguimiento (RM= 1.19; IC95% 1.08-1.32 y RM= 1.36; IC95%: 1.18-1.58, respectivamente, p<0.05 para ambos). Se observó mejoría significativa sobre la mejoría de la distensión abdominal durante el seguimiento (RM=1.69; IC95%: 1.27-2.23; p<0.05), pero no durante el final del tratamiento (RM=1.19; IC95%: 0.96-1.49; p>0.05). También demostró superioridad para la resolución completa del SII y fue bien tolerada (36).

Más recientemente, el estudio TARGET 3 evaluó dos retratamientos de 2 semanas cada uno con rifaximina en pacientes con SII con diarrea (SII-D) que respondieron a un tratamiento abierto inicial y que recurrieron dentro de las 18 semanas de seguimiento. La rifaximina fue superior al placebo en ambos retratamientos en la mejoría en ≥2 de 4 semanas, en severidad del dolor abdominal (disminución ≥30% con respecto del basal) y consistencia de las evacuaciones (≥50% en número de días a la semana con Bristol 6-7) (37). Además, produjo mejoría significativa en distensión subjetiva, dolor abdominal, urgencia y consistencia de las evacuaciones luego del primer retratamiento. Es de anotar que más del 70% experimentó respuesta en alguno de los criterios (37, 38). La rifaximina no modificó la diversidad de la microbiota a las 2 semanas de tratamiento, pero sí el número de especies, lo cual se recuperó durante el seguimiento (39).

Finalmente, si bien la rifaximina está recomendada para pacientes con SII-No E, es decir, aquellos con SII-D y SII-Mixto, debido a que el estreñimiento está asociado con un incremento del metano y que este gas aumenta la severidad del SII-E, aunado al hecho de que se ha mostrado que la rifaximina con neomicina es superior a la neomicina sola en la mejoría de síntomas en pacientes metano-positivos; un estudio aleatorizado controlado comparó neomicina sola contra neomicina+rifaximina en SII-E, demostrando que la combinación fue superior a la neomicina sola en estreñimiento, esfuerzo para evacuar y distensión subjetiva. Además, la reducción del metano en aliento predijo la respuesta de estos síntomas (40).

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (TMF)

Es un procedimiento terapéutico directo que manipula la microbiota gastrointestinal humana de manera que microbiota de un donador sano es transferida a un ecosistema microbiano existente, pero alterado (41). Se puede decir que éste es un proceso natural que ocurre en el nacimiento cuando los bebés se colonizan rápidamente por una comunidad microbiana específica que se origina de la madre y que depende de la vía del parto, sea vaginal o cesárea (42). Considerando que esta comunidad microbiana de la vida temprana contiene la mayoría, si no todos los anaerobios predominantes del tracto gastrointestinal, podemos asumir que la colonización temprana de la vida es el trasplante fecal natural último (41).

Para el TMF, la materia fecal del donador debe ser diluida y homogeneizada en agua de la llave, leche, o solución salina a una forma que sea apta para la administración. No se han demostrado diferencias de acuerdo con el método de dilución, sin

embargo, la solución salina normal parece afectar en menor medida la microbiota del donador. La homogeneización se lleva a cabo con una licuadora común o de forma manual y luego debe ser filtrada para eliminar residuos sólidos. Luego se puede instilar inmediatamente en el tracto gastrointestinal, o ser centrifugada para colocarse en cápsulas gelatinosas. También puede ser congelada para luego realizar el trasplante; para ello debe ser descongelada previamente (43).

El TMF se puede realizar por múltiples vías y no existe consenso sobre la mejor ruta (44). Éstas han sido revisadas recientemente por el Comité Directriz de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA). La tabla 1 resume las ventajas y desventajas de cada una de las vías y rutas de administración. Se ha reportado efectividad con todas las rutas de administración del TMF y el método de elección depende de la situación clínica, disponibilidad y experiencia. Los menos invasivos como los enemas de retención o la infusión nasoenteral pueden ser más

Tabla 1. Vías para llevar a cabo TMF, ventajas y desventajas de cada una

Tracto Gastrointestinal	Vía	Ventajas	Desventajas
Superior	Endoscopía	Comodidad y tolerancia por la sedación. Permite la evaluación y exclusión de otras patologías del tubo digestivo superior	Incrementa el uso de recursos de sistemas de salud y costos, riesgo del procedimiento y sedación
	Sonda nasogástrica/ nasoenteral	Paciente despierto, menos invasivo para el paciente. Puede ser realizado ambulatoriamente, bajo costo	Incómodas y poco atractivas para el paciente. Requiere asistencia radiológica para determinar la colocación de las sondas. Riesgo de vómito y aspiración
Colon proximal	Cápsulas orales	Cómoda, no invasiva, bajo riesgo	Requiere un laboratorio especializado para crearlas
	Colonoscopía	Bien tolerada por la sedación, permite examen de la mucosa colónica y excluir patologías como EII	Incrementa el uso de recursos de sistemas de salud y costos, riesgo del procedimiento y sedación
Colon distal	Sigmoidoscopía flexible	Bien tolerada y permite examinar los 60 cm distales del colon excluir otras patologías. No requiere sedación, no requiere ser realizado por un endoscopista	Prácticamente ninguna, solo se requiere un entrenamiento en sigmoidoscopía flexible
	Sonda Rectal	Poco invasiva, puede ser realizado ambulatoriamente	Puede ser incómoda para el paciente
	Enema	Bajo costo, bajo riesgo del procedimiento	Para algunos pacientes puede resultar difícil la retención y puede requerir múltiples tratamientos

seguros en pacientes gravemente enfermos al momento del tratamiento (44). En pacientes con TIIC, la ruta endoscópica alta puede ser superior a la colonoscopía y el enema, ya que en trastornos como el SII se compromete también la parte distal del intestino delgado (45).

En cuanto a la selección de donadores, los criterios son similares a los determinados previamente en la literatura (45). Los pacientes deben ser evaluados para descartar HIV 1 y 2, hepatitis A, B y C y sífilis. Deben realizarse estudios de materia fecal para descartar parásitos y toxina de *C. difficile* y realizarse coprocultivo. Asimismo, se recomienda hacer estudios de antígenos en heces para Giardia, *Cryptosporidium* y *H. pylori*, y descartar isospora y rotavirus (45). Debe excluirse además a aquellos con historia previa de uso de antibióticos, inmunosupresores y quimioterapia en los tres meses antes, VIH, hepatitis B o C, o conocimiento de exposición reciente a estas infecciones, participación en conductas sociales o sexuales de alto riesgo (por ej., múltiples parejas, prostitución), uso de drogas ilícitas, historia de reciente de encarcelamiento, viaje

dentro de los 6 meses previos a áreas de diarrea endémica, historia de EI, SII, diarrea, estreñimiento, cáncer gastrointestinal o poliposis, historia de ato-
pias, obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus y autoinmunidad (45). Parte de la controversia actual en la literatura es si los donadores deben ser relacionados o no con el receptor. Es probable que los donadores no-relacionados pre-seleccionados y tamizados (Banco de Materia Fecal) sean una mejor solución, ya que los relacionados pueden sentir presión y, por tanto, negar riesgos infecciosos (44).

La mayor experiencia clínica actual con TMF es para el manejo de la infección por *C. difficile* recurrente o resistente al tratamiento, con una efectividad reportada de 87% (46). En TIIC existen cuatro pequeñas series de casos en la literatura. (Tabla 2). La primera serie de casos de 55 pacientes con SII y EI reportó resolución parcial o completa en 29 pacientes y ausencia de respuesta en 26, pero no se hizo diferenciación entre SII y EI (47). En una serie de 13 pacientes (7 mujeres) de 23 a 75 años de edad, con SII de 73 (12-180) meses de evolución, refractarios a tratamiento y distribuidos en SII-D: 9, SII-E: 3, SII-

M: 1, fueron seguidos a 11 (rango: 9-19) meses. Los donadores fueron conyuges en 38%, familiares en primer grado en 31%, y no relacionados en 31% (48); 70% reportó mejoría o resolución completa del SII. En cuanto a síntomas específicos, la mejoría fue reportada en dolor abdominal, dispepsia, hábito intestinal, distensión subjetiva y flatos. Además, se evaluó el bienestar general antes y después del TMF encontrando que varió de bueno en 0 vs. 3, aceptable en 4 vs. 6 y pobre en 9 vs. 4, pacientes (48). En otra serie de 12 pacientes con SII y distensión abdominal subjetiva seguidos a 4 y 12 semanas luego del TMF, 67% alcanzó mejoría adecuada de los síntomas globales y 75% en distensión abdominal tanto a las 4 como 12 semanas. En las variables secundarias hubo mejoría en malestar abdominal, dolor, distensión abdominal subjetiva, flatulencia y sobre la calidad de vida de manera significativa también a las 4 y 12 semanas, pero sin variación en la urgencia para evacuar. Este estudio, además, evaluó el filotipo del microbioma fecal por medio de secuenciación 16sRNA, encontrando un cambio significativo en los pacientes respondedores (49). En una serie de 45 pacientes con EC (< 3 evacuaciones/semana, >12 meses), los pacientes fueron tratados con TMF por colonoscopia seguida de un enema fecal al día siguiente, de un cultivo de *Bacteroides*, *E. coli* y *Lactobacillus*. Así, 89% reportó mejoría en las evacuaciones, distensión abdominal subjetiva y dolor abdominal inmediatamente después del tratamiento. Dieciocho pacientes reportaron normalización de las evacuaciones entre 9 y 19 meses posteriores al trasplante (50).

dosis y tiempo necesario de tratamiento para cada fenotipo (18). Para el TMF se requieren estudios controlados bien diseñados. Los bio-bancos de materia fecal serán la solución para los donadores y el desarrollo de presentaciones orales para trasplante. Por otra parte, el desarrollo de Ecosistemas Definidos de Microbiota (MET) puede ser una alternativa al TMF (51). El MET consiste en mezclas definidas de microbios derivados de materia fecal para restituir la microbiota deficiente, en otras palabras, la administración de composición microbiana conocida donde cada cepa es previamente cultivada de manera estéril. Es lo que se conoce como terapia de microbiota de siguiente generación (51). Tanto los preparados de TMF como MET requerirán de la aplicación de buenas prácticas de manufactura y de lineamientos regulatorios de las autoridades correspondientes, como cualquier trasplante.

CONSORCIO MEXICANO PARA EL ESTUDIO DEL MICROBIOMA-UNAM

Hasta el momento se desconoce la microbiota/microbioma propia de la población mexicana en salud y enfermedad y los estudios llevados a cabo hasta el momento en enfermedades gastrointestinales como el SII han sido realizados con diversas metodologías y ninguno ha correlacionado lo que ocurre simultáneamente en mucosa colónica con heces fecales. Por lo anterior, hemos constituido el Consorcio Mexicano para el Estudio del Microbioma-UNAM, coordinado por investigadores de la Facultad de Medicina de la máxima casa de estudios del país e investigadores de otros institutos de la misma Universidad, como el Instituto de Ecología y la Facultad de Ciencias, otras instituciones como el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana IAP y el Hospital General de México, entre otros. Desde el punto de vista intestinal, el Consorcio ha creado el Centro Nacional de Referencia de Microbiota/ Microbioma (CenReMi) con un bio-banco de biopsias de colon, muestras de heces fecales, ADN y ARN, entre otros; estudiar la microbiota/microbioma de población sana y de pacientes con diversas patologías; desarrollar nuevas líneas de investigación asociadas; desarrollar programas de TMF para *C. difficile*, SII y otras indicaciones, y el desarrollo de un preparado oral; establecer programas de prevención de enfermedades con base en tamizaje de la microbiota. Para ello, uno de los puntos más importantes es conscientizar a la población para la colección de donadores materia fecal, de donadores para el bio-banco, lo cual está en curso debido a que existe un desconocimiento al respecto (52).

Tabla 2. Estudios clínicos con TMF en TIIC: Síndrome de Intestino Irritable y Estreñimiento Crónico

Autores, Revista, Año	Categoría de TFGI/TIIC	N	Ruta	Seguimiento	Principales hallazgos (Pacientes: %)*
Borody TJ y cols. Med J Aust. 1989	SII y EI (Sin discriminación entre sí)	55	Enema rectal	1-12 meses	Resolución Completa: 37%. Disminución de Síntomas: 16%. Ausencia de Respuesta: 47%.
Pinn DM y cols. Am J Gastroenterol. 2014	SII Refractorio a tratamiento	13	Endoscopía (Intraduodenal)	11 (9-19) meses	Mejoría o Resolución Completa: 70%. Síntomas Individuales: Dolor abdominal: 72%; Dispepsia: 67%; Distensión subjetiva: 50%; Hábito intestinal: 56%; Flatos: 45%.
Holvoet T y cols. Gastroenterology. 2015	SII Roma III + Distensión Subjetiva	12		4 y 12 semanas	Variables primarias: Mejoría adecuada de síntomas globales: 67%, Mejoría adecuada de distensión abdominal: 75%. Variables secundarias: (% de reducción a 4 y 12 semanas): Malestar: -35%, -20%; Dolor abdominal: -31%, -35%; Distensión subjetiva: -32%, -25%; Flatulencia: +28%, -38%; QoL a las 12 semanas: -16%. Cambio de filotipos en heces de Respondedores.
Andrews y cols. Gastroenterology. 1995.	Estreñimiento Crónico	45	Colonoscopía seguida por enema	9-19 meses	Mejoría satisfactoria: Inmediata (Facilidad al paso de evacuaciones, distensión subjetiva y dolor abdominal): 89%; Seguimiento (9-19 meses): 60%.

*A menos que se especifique lo contrario. TFGI: Trastorno Funcional Gastrointestinal, TIIC: Trastorno de la Interacción Intestino Cerebro, QoL: calidad de Vida, TMF: Transplante de Microbiota Fecal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Icaza-Chavez ME. [Gut microbiota in health and disease]. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78:240-8.
2. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90:859-904.
3. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1131-40.
4. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007;449:811-8.
5. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 2008;57:1605-15.
6. Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, Gibbs RA, Versalovic J. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem* 2009;55:856-66.
7. Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009; 19:2317-23.
8. Kyburz A, Muller A. The Gastrointestinal Tract Microbiota and Allergic Diseases. *Dig Dis* 2016; 34:230-43.
9. Schulberg J, De Cruz P. Characterisation and therapeutic manipulation of the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Intern Med J* 2016;46:266-73.
10. Ianiro G, Bibbo S, Gasbarrini A, Cammarota G. Therapeutic modulation of gut microbiota: current clinical applications and future perspectives. *Curr Drug Targets* 2014;15:762-70.
11. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262-79.
12. Grimm V, Riedel CU. Manipulation of the Microbiota Using Probiotics. *Adv Exp Med Biol* 2016; 902:109-17.
13. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, et al. Microbiota, infecciones gastrointestinales, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en el síndrome de intestino irritable (SII). Una revisión basada en evidencias. *Rev Gastroenterol Méx* 2013;79.
14. Rajilic-Stojanovic M, Jonkers DM, Salonen A, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015;110:278-87.
15. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012;142:1510-8.
16. Staudacher HM, Lomer M, Louis P, et al. The Low FODMAP Diet Reduces Symptoms in Irritable Bowel Syndrome Compared With Placebo Diet and the Microbiota Alterations May Be Prevented by Probiotic Co-Administration: A 2x2 Factorial Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2016;4:S230.
17. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002. (Accessed at http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/probiotics2/en/)
18. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013;62:787-96.
19. Plaza-Díaz J, Fernández-Caballero JA, Chueca N, et al. Pyrosequencing analysis reveals changes in intestinal microbiota of healthy adults who received a daily dose of immunomodulatory probiotic strains. *Nutrients* 2015;7:3999-4015.
20. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-61; quiz 6, 62.
21. Yang YX, He M, Hu G, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World journal of gastroenterology* 2008;14:6237-43.
22. Sakai T, Makino H, Ishikawa E, Oishi K, Kushiro A. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr* 2011;62:423-30.
23. Louis P, Flint HJ, Michel C. How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics. *Adv Exp Med Biol* 2016; 902:119-42.
24. Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB, et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes* 2013;4:17-27.
25. Olesen M, Gudmand-Hoyer E. Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1570-5.
26. Paineau D, Payen F, Panserieu S, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr* 2008; 99:311-8.
27. Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:508-18.
28. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016. En prensa.
29. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18:349-58.
30. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chavez ME, Bielsa-Fernandez MV, et al. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:149-67.
31. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43 Suppl 1:37-49.
32. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
33. Lembo A, Zakk SF, Ferreira NL, et al. Rifaximin for the treatment of diarrhea-associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long term sustained response *Gastroenterology* 2008;134:A-545.
34. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:557-63.
35. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, Mounzer R, Sidani S, Elhajj I. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006;101:326-33.
36. Li J, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B. Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2534.
37. Chey WD, Chang L, Lembo A, et al. Effects of Rifaximin on Urgency, Bloating, and Abdominal Pain in Patients With IBS-D: A Randomized, Controlled, Repeat Treatment Study. *Gastroenterology* 2015; 148 (Suppl. 1):S-69.
38. Chang L, Pimentel M, Lembo A, et al. Characterizing the Effect of Rifaximin on Individual Symptoms of IBS-D: Findings From the Open-Label Phase of TARGET 3. . *Gastroenterology* 2016;148(Suppl. 1):S-653.
39. Pimentel M, Fodor AA, Golden P, Bortey E, Forbes WP. Characterization of Stool Microbiota in Subjects With IBS-D Receiving Repeat Treatments With Rifaximin in the TARGET 3 Study. *Gastroenterology* 2015;148(Suppl. 1).
40. Pimentel M, Chang C, Chua KS, et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2014;59:1278-85.
41. Fuentes S, de Vos WM. How to Manipulate the Microbiota: Fecal Microbiota Transplantation. *Adv Exp Med Biol* 2016;902:143-53.
42. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5:e177.
43. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *Jama* 2014;312:1772-8.
44. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology* 2015;149:223-37.
45. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:19-29.
46. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:409-15.

47. Borody TJ, George L, Andrews P, et al. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989;150:604.
48. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1831-2.
49. Holvoet T, Boelens J, Joossens M, Raes J, De Vos M, De Loze D. Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome With Bloating: Results From a Prospective Pilot Study. *Gastroenterology* 2015;148(Suppl. 1):S963-S4.
50. Andrews P, Borody TJ, Shortis NP, Thompson S. Bacteriotherapy for chronic constipation – long term follow-up. *Gastroenterology* 1989;108:A563.
51. Petrof EO, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 2014;146:1573-82.
52. Orduna P, Lopez SY, Schmulson M, Arredondo R, Ponce de Leon S, Lopez-Vidal Y. A survey using the social networks revealed poor knowledge on fecal microbiota transplantation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:294-5.

Síndrome de Intestino Irritable: de la fisiopatología al tratamiento

Dr. José María Remes Troche

Jefe del Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz, México

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno crónico y recurrente de curso benigno con episodios de exacerbación y remisión (1). De acuerdo con los criterios de Roma IV, se define al SII como un trastorno funcional intestinal en el que el dolor abdominal se asocia a cambios en el hábito intestinal (2). Se subdivide en subtipos de acuerdo con el patrón intestinal predominante: SII con de diarrea, SII con estreñimiento y SII mixto. Afecta la calidad de vida del paciente de manera variable, incluso se ha reportado una menor calidad de vida en pacientes con SII-E en comparación con pacientes con estreñimiento funcional o no clasificable (3). Su prevalencia a nivel mundial es variable, estimándose entre 10 a 20%. En México se han encontrado prevalencias de entre 16 a 35%, dependiendo de la región del país (4, 5, 6).

El SII es considerado una patología multifactorial donde se postula que diversos elementos externos como la dieta, infecciones gastrointestinales y situaciones de estrés emocional interactúan para generar alteraciones fisiológicas en sujetos susceptibles (7). Dicha susceptibilidad se ha atribuido a factores intrínsecos del sujeto como son desde la predisposición genética (8), alteraciones de la sensibilidad visceral, de la percepción del dolor, del eje cerebro-intestino (9), intolerancias alimentarias, y cambios de la microbiota intestinal (10). Siendo una enfermedad compleja, es obvio que muchos de los factores descritos interactúen entre sí. Así pues, se han descrito alteraciones inflamatorias de bajo grado en el epitelio intestinal que pueden estar determinadas por la presencia de cierta microbiota intestinal, y ésta, a la vez, puede estar determinada por los cambios en la dieta. Por ejemplo, la ingesta de alimentos con alta producción de gas y, por ende, metabolitos como el acetato y el sulfuro de hidrógeno conllevan

a alteraciones de la barrera funcional del epitelio intestinal, daño celular directo y modificaciones inmunohistológicas de bajo grado (11, 12).

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL SII

Considerando que desde su descripción original el SII se ha enfocado en un diagnóstico basado en síntomas es obvio que desde el principio el tratamiento ha sido dirigido a la mejoría de éstos. Si se considera que desde la descripción de los criterios de Manning a los criterios de Roma IV (2) el dolor abdominal ha sido el síntoma principal de esta enfermedad, es lógico pensar que la terapia se ha enfocado a la mejoría del dolor abdominal. Sin embargo, con la evolución en la definición sabemos que la mejoría del dolor no puede considerarse como el único objetivo en el tratamiento y se ha reconsiderado que además el alivio de la distensión abdominal, la mejoría en la frecuencia y en la consistencia de las evacuaciones, debe incluirse en el objetivo terapéutico del manejo del SII. Aún más, se sabe que la afección en la calidad de vida e incluso las implicaciones económicas son factores determinantes en el SII, también es lógico pensar que estos dos parámetros deberían evaluarse cuando se quiera medir la eficacia terapéutica de cualquier intervención (farmacológica o no) en el SII.

Así pues, el manejo actual de un paciente que sufre síntomas de SII se considera que debe ser un tratamiento “integral” dirigido a la mejoría global de los síntomas y de la calidad de vida del paciente y con un adecuado perfil de seguridad. El tratamiento puede basarse en el síntoma más molesto para el paciente (dolor abdominal y/o distensión), en el hábito intestinal predominante (diarrea y/o estreñimiento) y/o en la fisiopatología de la enfermedad (p. ej., co-morbilidad psiquiátrica, hipersensibilidad visceral, entre otras).

EL PAPEL DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

En la última década existe evidencia que sugiere que las infecciones pudieran tener un papel determinante en la fisiopatología del SII (7). A continuación se resumen los puntos más importantes de esta evidencia.

a. Uso de antibióticos y SII: la prescripción inadecuada de antibióticos, situación a la que se expone nuestra población general, se ha asociado al desarrollo de síntomas gastrointestinales. Los antibióticos representan la causa más común y significativa de alteración en la microbiota intestinal (13). El potencial de un agente antimicrobiano para afectar la flora intestinal radica en varios factores, como el espectro de su actividad, su dosis, su farmacocinética y el tiempo de su administración. Por ejemplo, es importante recalcar que la vía parenteral no está exenta de afectar la microbiota, ya que muchos de estos medicamentos (p. ej., ceftriaxona) pueden excretarse en la bilis y la saliva. En la tabla 1 se mencionan algunos efectos sobre la flora intestinal de antibióticos usados comúnmente. Aunque no es el objetivo de esta revisión, el ejemplo más importante acerca del abuso de antibióticos y enfermedades digestivas lo representa la infección por *Clostridium difficile*, una infección caracterizada por diarrea aguda que en algunos casos presenta morbimortalidad elevada. Otro efecto descrito posterior a la administración de antibióticos es la disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de los colonocitos, un mecanismo asociado a la diarrea por antibióticos. También se ha descrito que posterior a la ingesta de antibióticos existe una disminución de las beta-glicosidasas de origen bacteriano, grupo de enzimas indispensables para la digestión y degradación de productos como la soya (13, 14).

Respecto de la evidencia de abuso de antibióticos y el desarrollo de síntomas digestivos, existe un estudio que consistió en una encuesta a 421 sujetos en una práctica de atención primaria en el Reino Unido que recibieron antibióticos en un periodo de hasta 4 meses. En este estudio se demostró que el uso de antibióticos fue asociado de manera importante con el incremento de riesgo de padecer síntomas de SII de hasta 3 veces más que los sujetos que no tomaron antibióticos (RM 3.7) (14).

b. SII Post-infeccioso: aunque este concepto resulta ser novedoso desde el punto de vista de soli-

dez científica, hace más de 40 años, McKendrick y Read (15) reportaron por primera vez la aparición de síntomas gastrointestinales de forma tardía después de episodios de gastroenteritis agudas bacteriológicamente confirmadas. Desde entonces, múltiples estudios han confirmado la existencia de esta entidad muy peculiar (16). En el meta-análisis más reciente (2017), Klem y cols. (17) analizaron 45 estudios que aportaron un total de 21 421 sujetos que fueron seguidos durante un lapso de 3 meses a 10 años y reportaron que la prevalencia de SII a los 12 meses posterior a una gastroenteritis fue de 10.1% (IC 95%, 7.2-14.1), mientras que la prevalencia a más de 12 meses fue de 14.5% (IC 95% CI, 7.7-25.5). El riesgo de padecer SII fue 4.2 más alto en pacientes con historia de gastroenteritis en los últimos 12 meses. De los pacientes con historia de gastroenteritis causados por protozoarios o parásitos, 41.9% desarrolló SII, mientras que 13.8% de los pacientes con gastroenteritis bacterianas desarrolló el SII. El riesgo fue mayor en mujeres (RM 2.2, IC 95% 1.6-3.1), la exposición a antibióticos (RM 1.7, IC 95% 1.2-2.4), presencia de ansiedad (RM 2 IC 95% 1.3-2.9), depresión (RM 1.5 IC 95% 1.2-1.9), somatización (RM 4.1, IC 95% 2.7-6.0) y neuroticismo (RM 3.3, IC 95% 1.6-6.5).

El mecanismo asociado al desarrollo de SII después de una infección al parecer es la perpetuación de una respuesta inflamatoria de bajo grado, la cual persiste a lo largo del tiempo (18). En esta respuesta, la liberación de citocinas, el incremento de linfocitos intraepiteliales y la infiltración por mastocitos y eosinófilos en la mucosa yeyunal y colónica (incluso en las capas más profunda en donde se localizan las terminaciones nerviosas) desempeñan un papel fundamental. Por ejemplo, Chadwick y cols. (19) evaluaron las muestras mucosas de colon de 77 pacientes con SII, y demostraron que 31 tuvieron inflamación microscópica y mediante inmunohistología encontraron un incremento de linfocitos intraepiteliales, así como un incremento de células CD3+ y CD25+ en la lámina propia, todo esto como muestra de activación de mecanismos inmunitarios. Es atracativo pensar que estos cambios inflamatorios pueden resultar de la exposición a antígenos bacterianos o a componentes presentes en los alimentos (20, 21). Por otra parte, puede existir una predisposición a una respuesta inflamatoria intraluminal exagerada, esto se basa en los estudios que han demostrado la existencia de polimorfismos de genes que codifican para la producción de citoquinas anti-inflamatorias.

Recientemente, Pimentel y cols. (22) describieron que la toxina B de distensión citoletal (CdtB) producida por agentes infecciosos como *Campylobacter*, *Shigella* y *Escherichia* es capaz de desarrollar una reacción cruzada produciendo anticuerpos en contra de la vinculina, una proteína de enlace fundamental para la contractilidad del músculo liso. Así pues, en este modelo se plantea que las infecciones son responsables de la dismotilidad en algunos casos de SII. Incluso, el día de hoy se recomienda el uso de estos anticuerpos (anti-vinculina y anti-CdtB) en pacientes con SII-D o SII-M, ya que en el estudio de validación se demostró que valores por arriba del punto de corte permiten diferenciar esta entidad de otras, como por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal. Recientemente, en un estudio mexicano, si bien se demostró menor prevalencia que en el estudio de validación de Estados Unidos, se encontró que esta prueba es positiva con mayor frecuencia en los pacientes con SII-D que en SII-E (23).

c. Alteraciones de la microbiota y sobrecimiento bacteriano: se han demostrado diferencias importantes en la microbiota de los pacientes con SII en comparación con los controles sanos (24); en los pacientes, se ha demostrado un incremento de 2 veces en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* ($P<.0002$) (25). Los pacientes con SII tienen menos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium spp.* que los controles sanos (26). Las bacterias antes mencionadas se unen a las células epiteliales e inhiben la adherencia de bacterias patógenas, no producen gas al fermentar los hidratos de carbono e inhiben a los *Clostridia spp* (25). Los probióticos modifican la fermentación colónica y estabilizan la microbiota colónica. Sin embargo, hay que señalar que estos hallazgos no siempre han sido encontrados y los métodos empleados no han sido siempre los mismos. Por otra parte, existe evidencia que sugiere que puede haber un aumento de especies que producen más gas y cambios en la fermentación de ácidos grasos y en la descomposición de ácidos biliares (27, 28).

El metano (CH4) es uno de los gases presentes en el intestino humano y es producido por la fermentación bacteriana anaerobia. Se ha descrito que el CH4 puede afectar la velocidad del tránsito intestinal, reducir la secreción de serotonina y se ha asociado con el SII, la diverticulosis y el cáncer de colon (25). El principal microorganismo productor de CH4 es *Methanobrevibacter smithii*, perteneciente al dominio Archaea. Se han demostrado tiempos de tránsito intestinal prolongados en adultos productores de CH4. Un estudio reciente evaluó la producción de CH4 en 629 pacientes con síntomas intestinales por medio de una prueba de aliento con glucosa. Así, 32.3% de los pacientes era productor de CH4. La excreción de este gas se pudo correlacionar significativamente con el estreñimiento crónico y fue más alta en pacientes con estreñimiento en comparación con los individuos sanos, y mucho mayor que la de los pacientes con diarrea (29).

El rol de las bacterias y su papel como agente responsable del SII se estableció a partir de la hipótesis de que existe un sobrecrecimiento de bacterias hasta en 80% de los pacientes que sufren de SII (30, 31, 32). Este nuevo paradigma, aún muy controversial, sugiere que el sobrecrecimiento bacteriano puede estar asociado con anomalías en la función motora del intestino delgado y ser la causa de los síntomas (especialmente distensión/inflamación abdominal), y más aún que la erradicación de esta sobrepoblación bacteriana utilizando antibióticos no absorbibles (neomicina, rifaxima) se acompaña de una mejoría sintomática superior a 80% (33). El estudio seminal publicado por Pimentel y cols. (34) en 2006, el cual consistió en un ensayo clínico controlado doblemente cegado comparando 400 mgs t.i.d. de rifaxima contra placebo durante 10 días en 87 sujetos con diagnóstico de SII, demostró que la administración de rifaxima fue superior que el placebo ($p=0.020$). Inicialmente, estos resultados recibieron múltiples críticas porque se ha cuestionado la reproducibilidad de los datos, se utilizó un estándar de oro imperfecto para el diagnóstico de sobrepoblación como son las pruebas de aliento con lactulosa y la mejoría sintomática y se evaluó a corto plazo con instrumentos que evalúan múltiples síntomas. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la administración de rifaxima en pacientes bien seleccionados, como aquellos que se quejan primordialmente de distensión abdominal y/o pertenecen al grupo de SII con predominio diarrea, puede ser una medida muy efectiva.

En dos estudios multicéntricos (TARGET 1 y 2) en donde se trató un total de 1 260 sujetos comparando 550 mgs t.i.d. de rifaxima vs. placebo durante 14 días y con un seguimiento a 12 semanas, se demostró que el porcentaje de paciente libre de síntomas fue significativamente mayor en el grupo que recibió rifaxima ($p=0.001$) (34). El alivio global de síntomas a las 4 semanas fue de 40.7% vs. 31.7%, $p<0.001$, en los dos estudios combinados. Del mismo modo, más pacientes en el grupo de rifaxima que en el grupo placebo tuvieron un alivio

adecuado de la sensación de distensión abdominal (40.2 % vs. 30.3%, p <0.001). La incidencia de acontecimientos adversos fue similar en los dos grupos. En un meta-análisis de 5 estudios que incluyó a un total de 1 803 sujetos, se estableció que el porcentaje de sujetos que mejoran al tratamiento con rifaximina es mejor que el placebo (35). De acuerdo con este meta-análisis, la administración de rifaximina fue más eficaz que el placebo para la mejoría global de síntomas en SII (RM = 1.57, IC 95% = 1.22 -2.01; ganancia terapéutica = 9.8%; número necesario a tratar (NNT) = 10.2) (40). También se demostró que la rifaximina fue significativamente mejor para el alivio de la distensión abdominal cuando se comparó con el placebo (RM = 1.55, IC 95% = 1.23-1.96; ganancia terapéutica = 9.9%; NNT = 10.1). Más recientemente, Pimentel y cols. (36) han demostrado que en aquellos pacientes con SII que requieren retratamientos con rifaximina por falla al primer tratamiento, la probabilidad de mejoría sintomática se incrementa de forma importante sin desarrollarse resistencias bacterianas. En este estudio se revisó un total de 522 expedientes clínicos de sujetos con SII encontrando que 71 sujetos habían recibido al menos un retratamiento con rifaximina. De éstos, 48 tenían un segundo tratamiento, 22 tenían un tercer tratamiento, 7 tenía un cuarto, y 4 tenían un quinto tratamiento. Más de 75% de los pacientes que respondieron inicialmente a la rifaximina también respondió a cualquier nuevo tratamiento, y aún más, se demostró una reducción significativa en los sucesivos retratamientos. Además, no hubo ningún cambio en la duración del beneficio (tiempo medio entre tratamientos) con cada retratamiento. Así pues, en este estudio se concluye que en la práctica clínica el retratamiento con rifaximina tiene éxito hasta cinco veces sin disminución de la duración o el efecto.

EL PAPEL DE LA DIETA EN EL SII

Uno de los factores más asociados a los síntomas del SII ha sido la dieta. Existen reportes de estudios en donde se han aplicado encuestas de percepción de intolerancia a alimentos a pacientes con SII, en donde se ha encontrado que entre 64-89% de los pacientes reportan aparición de síntomas con ciertos tipos de alimentos en específico. Los alimentos que se reportan con mayor frecuencia por los pacientes como asociados al inicio de sus síntomas, en especial el dolor abdominal y gases, son: trigo y granos, vegetales, lácteos y derivados, alimentos altos en grasas, alimentos condimentados, café y alcohol (37, 38, 39, 40).

La terminología empleada para describir los mecanismos que causan molestias gastrointestinales puede llegar a ser confusa. El término *intolerancia a los alimentos* engloba todas las reacciones adversas no inmunológicas relacionadas con la ingesta de algún alimento, que desaparecen con la eliminación del alimento y reaparecen con la reintroducción de éste. Dentro de dicho término se incluyen a todos los efectos directos de sustancias farmacológicamente activas que se encuentran en los alimentos (ej., la tiramina en los quesos y la cafeína en el café) y a las deficiencias enzimáticas (ej., intolerancia a la lactosa y a la fructuosa). Normalmente existe una capacidad limitada para absorber algunos disacáridos como la lactosa y la fructuosa, en comparación con otros carbohidratos como la glucosa, sucrosa y/o maltosa. Cuando existe una cantidad deficiente de lactasa en el intestino delgado, la lactosa no se digiere completamente y llega al colon, en donde rápidamente es fermentada en ácidos grasos de cadena corta y gas. Este exceso de fermentación puede ser medible a través de pruebas de aliento para H₂ o metano (CH₄), y a la incapacidad para la digestión de un producto que produce cantidades excesivas de algún gas se denomina *malabsorción*. Si esta malabsorción ocasiona síntomas, entonces el término más apropiado a utilizar será el de *intolerancia*. A la presencia de síntomas en ausencia de malabsorción demostrada se le denomina *hipersensibilidad*. La intolerancia a la lactosa puede simular casi todos los síntomas del SII (dolor y distensión abdominal, diarrea, flatulencia), lo que ha condicionado que algunos clínicos de forma inicial traten al SII con una dieta baja en lactosa. Otros azúcares poco absorbibles que pueden producir intolerancia son el sorbitol utilizado para endulzar algunos refrescos y la trialosa, un carbohidrato que se encuentra en algunos hongos comestibles. En un estudio realizado en nuestro país, por Reyes-Huerta y cols. (41), donde se evaluaron a 25 pacientes con SII (Roma II) y 25 controles sanos, se documentó que 52% de los pacientes con SII tuvieron intolerancia a la fructosa (evaluado mediante carga de fructosa de 25 gramos y prueba de aliento) comparado con sólo 16% de los sujetos controles (p= 0.01). Aunque no hubo diferencias entre las características demográficas de los pacientes con SII con y sin intolerancia a la fructosa, los pacientes con prueba positiva para intolerancia fueron en mayor proporción pacientes que padecían SII de predominio diarrea (p= 0.053).

Con base en estudios relacionados con mala absorción de fructosa y lactosa en pacientes con SII, se ha planteado un tratamiento fisiopatológico

para el SII mediante la eliminación de un grupo de carbohidratos llamados "FODMAPS" (43). Los carbohidratos de cadena corta y polioles (FODMAPS, por sus siglas en inglés: "fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols"), son elementos poco absorbibles y, por tanto, altamente fermentables, generando mayores cantidades de gas, e incluso modificando la microbiota intestinal, lo cual se traduce en micro alteraciones inflamatorias de la mucosa intestinal, originando así el cuadro clínico del paciente (12). Estudios en otras poblaciones han postulado que la reducción de carbohidratos de cadena corta y polioles en la dieta de pacientes con SII conlleva a mejoría global de los síntomas (23). En 2006, Gibson y colaboradores (26) realizaron el primer estudio que evaluó el rol de una dieta baja en FODMAPS para el manejo de los síntomas de pacientes con SII. Se trató de un estudio retrospectivo en el cual se incluyó a 62 pacientes con diagnóstico de SII y malabsorción a fructosa, evaluada por medición de hidrógeno en aliento, a los cuales se administró una dieta restringida en fructanos y fructosa pura. Existió mejoría de los síntomas abdominales hasta en 74% de los pacientes y ésta se relacionó con una alta tasa de apego a la dieta (77%) hasta 14 meses después de la intervención. El estudio más importante realizado a la fecha en este tema, por su diseño y cantidad de pacientes y grupo control, es el que se llevó a cabo en Australia en 2014 por Halmos y colaboradores (44). Fue un estudio controlado, aleatorizado, cruzado, comparado con placebo (dieta regular). El grupo de estudio consistió en 30 pacientes con SII de acuerdo con criterios de Roma III comparado con un grupo de 8 controles sanos. Todos los sujetos recibieron durante 21 días una dieta ya sea baja en FODMAPS, o una dieta típica australiana, seguida de un periodo de lavado de 21 días, para posteriormente cruzar a recibir la dieta alternativa a la del inicio. Hubo mejoría sintomática en 70% de los pacientes, con diferencia estadísticamente significativa para la mejoría del dolor, la distensión, y la satisfacción con la consistencia de las heces, en especial para aquellos pacientes con predominio de diarrea. Posteriormente, fue posible demostrar en este mismo grupo de pacientes, que la dieta baja en FODMAPS conlleva a una reducción del total de las bacterias en heces y aumenta el pH de éstas.

En México se han realizado al menos dos estudios al respecto. El primero desarrollado por Pérez y López (45) en un estudio abierto con 31 pacientes con SII, a los cuales de forma abierta se les administró una dieta sin FODMAPS durante 21 días.

Después de la intervención, los puntajes de dolor, distensión y flatulencias disminuyeron de forma significativa comparado con las basales (p<0.001). El porcentaje de pacientes que se reportaron satisfechos con dicho tratamiento fue de 71%. En otro estudio, Gálvez-Ríos y cols. (46), utilizando un diseño aleatorizado, cruzado, comparando una dieta baja contra una dieta alta en FODMAPS, reportó resultados muy similares a los del grupo Australiano de Halmos (37). Este estudio con 37 sujetos con SII Roma III, demostró que los niveles de hidrógeno en aliento, el perímetro abdominal y la intensidad de los síntomas disminuyeron significativamente al finalizar la dieta baja en FODMAPS en comparación con la medición basal y posterior a la dieta alta en FODMAPS. La mejoría global fue mayor con la dieta baja en FODMAPS (87.1% vs. 27.1.9%, McNemar p= 0.03). Por otra parte, el apego reportado a la dieta baja en FODMAPS fue de 75% en promedio.

Algunas de las limitantes a considerarse con las dietas bajas en FODMAPS es la dificultad del apego, los efectos deletéreos no conocidos que pudiera tener sobre la microbiota, la carencia de estudios a más largo plazo, e incluso estudios que evalúen el costo-beneficio de estas dietas.

Aunque la prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes diagnosticados con SII es de aproximadamente 4% (de acuerdo con un meta-análisis realizado por Ford et al. [47]), hoy en día sabemos que una proporción importante de pacientes con SII reportan síntomas con la ingesta de gluten sin ser celíacos, es decir, son "sensibles al gluten". Carroccio y cols. demostraron que la mayoría de los pacientes con SII diagnosticados como "sensibles al gluten" presentaba múltiples sensibilidades alimentarias (48), de tal manera que se estima que existe un sobre-diagnóstico de sensibilidad al gluten no celiaca. Biesiekierski y cols. realizaron un estudio en pacientes con SII a los cuales, después de llevar una dieta libre de gluten y carbohidratos de cadena corta y polioles (FODMAPS), les fue administrado gluten puro sin mostrar sintomatología gastrointestinal, lo cual sugiere que en realidad es este tipo de carbohidratos, y no el gluten, los que contribuirían a la aparición de los síntomas en pacientes que perciben "intolerancia o sensibilidad al gluten" (49).

HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL Y COMORBILIDAD PSQUIÁTRICA

Existe evidencia de que las interacciones en el eje cerebro-intestino (ECI), que incluye tanto a las vías aferentes-ascendentes y eferentes-descendentes, así como a la corteza somatosensorial, insula, amí-

dala, giro cingulado anterior e hipocampo, se encuentran alteradas en pacientes con SII, mostrando tanto activación como inactivación (7). Las manifestaciones clínicas del SII tales como el dolor, alteraciones en la motilidad intestinal, y disfunción psicológica pueden ser explicadas cada una, en parte, por alteraciones en el ECI (50).

De todos los mecanismos fisiopatológicos descritos, la hipersensibilidad se considera como el más común y se ha propuesto como un hallazgo característico en el SII. La causa exacta de esta hipersensibilidad visceral permanece desconocida; no obstante, se han propuesto varios mecanismos que incluyen inflamación de la mucosa de bajo grado y sensibilización tras un daño o lesión, como en el caso del SII postinfeccioso. Sin embargo, recientemente, con la ayuda de estudios como la imagen por resonancia magnética funcional (RMf) y de la tomografía por emisión de positrones (PET) se han descrito alteraciones en el procesamiento de la información en las regiones más altas del SNC (51).

La comunicación entre el cerebro y el intestino es compleja e involucra múltiples sistemas que incluyen a la corteza cerebral, hipotálamo y a las glándulas pituitaria y adrenal. Estas estructuras están íntimamente relacionadas, ya sea por el sistema nervioso periférico o mediante estímulos neurohumorales, y se han demostrado respuestas diferentes en sujetos sanos y aquellos con SII (52, 53). Se ha vinculado al estrés con la aparición de síntomas en el SII y se ha asociado con una respuesta alterada, o una falta de adaptación en un subconjunto de pacientes con SII. Además, la incapacidad para enfrentar el estrés está íntimamente relacionada con comorbilidades psiquiátricas.

Se ha considerado que el abuso es un factor determinante en el desarrollo de los trastornos funcionales digestivos (TFD), especialmente en los casos más graves y refractarios a tratamiento convencional (52). Existen múltiples estudios que han documentado una mayor prevalencia de abuso (30-56%) en pacientes que se presentan para tratamiento de los TFD en Estados Unidos y Europa (53, 54). Aún más, la asociación entre abuso y TFD 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 de la presencia de estos trastornos en sujetos con evidentes antecedentes de abuso físico y/o sexual (55), es decir, no se ha explorado la relación abuso-TFD 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 reportó una historia de abuso sexual o físico, aunque sólo 17% lo había informado a sus médicos (56). 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 como en el caso de nuestro estudio, ya que tuvimos un índice de respuesta de 70%. De hecho, la mayoría de los pacientes se sienten aliviados cuando se aborda el asunto (57). 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, de manera más importante, la empatía de un médico pueden ser invaluables.

El “puente” hacia la sensibilización inducida por estrés no se conoce con exactitud. Existe evidencia de que la distensión repetitiva del colon induce un incremento de la actividad motora y promueve la secreción de CRF (factor liberador de corticotropina) (52, 53, 58). En consecuencia, estímulos periféricos repetitivos podrían activar hormonas de estrés que pueden estar involucradas en la fisiopatología de sensibilización por estrés. El CRF actúa sobre sitios extra-hipotalámicos en el SNC que regulan la conducta y las respuestas autonómicas. La ansiedad y depresión también están relacionadas con alteraciones en el eje CRF-hipotálamo; por ejemplo, en roedores, la administración de CRF incrementa la ansiedad y estimula la motilidad, secreción e hipersensibilidad colónica (60). En humanos, el CRF induce hipersensibilidad visceral y aumenta la motilidad colónica, mientras que la administración de un CRF-antagonista alivia estas respuestas (52, 53, 60).

RACIONAL PARA EL USO DE ANALGÉSICOS VISCERALES EN EL SII

Cuando los pacientes con SII fallan al tratamiento utilizando las terapias farmacológicas convencionales, y si el síntoma predominante es el dolor abdominal severo, deben considerarse candidatos para recibir tratamiento con analgésicos viscerales (59). Aunque existen otros medicamentos como los inhibidores de la recaptura de norepinefrina, los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la recaptura de serotonina (IRSS) son los más estudiados en el SII y otros TFD. La razón del uso de antidepresivos en el SII es que estos medicamentos pueden alterar la percepción visceral del dolor por

una modulación central de las vías viscerales aferentes e inducir neuroplasticidad, además de que pueden tratar la comorbilidad psicológica y modificar el transito intestinal.

Las diferentes clases de antidepresivos actúan por combinaciones de mecanismos. La eficacia de los ATC en el tratamiento del SII se ha revisado en varios meta-análisis de estudios aleatorizados controlados (60, 61, 62, 63). El riesgo relativo acumulado para la mejoría clínica utilizando ATC se estima que es de 1.93 (IC 95% 1.44-2.6), con un cambio porcentual en mejoría sintomática promedio de 44.15% (IC 95% 35-52%) comparado con placebo (62-64). Aún más, se estima que el número necesario a tratar (NNT) para prevenir los síntomas persistentes de SII es de 4 (IC 95% 3-8) (62-64). Aunque

existen menos estudios con los IRSS, los meta-análisis sugieren que este grupo de medicamentos pueden llegar a ser igual de efectivos que los ATC, pero se necesitan más ensayos clínicos controlados (62-64). Por lo menos 5 estudios han demostrado que el riesgo relativo para persistir con síntomas de SII moderado-severo después de haber recibido un IRSS comparado con placebo es de 0.62 (IC 95%, 0.45-0.87), existiendo mucha heterogeneidad entre los estudios analizados. El número necesario a tratar con IRSS para evitar recaída del SII es de 3.5 (IC 95% 2-14) (62-64).

En la tabla 2 se resumen los psicofármacos que se han utilizado para el manejo de los síntomas en SII y trastornos funcionales digestivos.

Tabla 1. Efecto de algunos antibióticos frecuentemente usados sobre microbiota

Antibiótico	Efecto sobre Enterobacterias	Efecto sobre Enterococos	Efecto sobre Anaerobios	Efecto sobre Lactobacillus y Bifidobacterias	Días para normalizar la flora intestinal post-administración
Ampicilina	↓↓	↓↓	↓↓	↓	Se desconoce
Ampicilina/Sulbactam	↓	↓	↓	↓	14
Amoxicilina	↓	↓	↓	Se desconoce pero incrementa Candida sp.	Se desconoce
Amoxicilina / Ácido clavulánico	-	-	-	Se desconoce	Se desconoce
Cefixima	↓↓	↓	↓↓	Disminuye Bifidobacterias	14
Cefotaxima	↓	↓	-	Se desconoce	Se desconoce
Ceftazidima	↓	-	-	Disminuye Lactobacilos	Se desconoce
Ceftriaxona	↓↓	↓↓	↓	Disminuye Bifidobacterias	28
Ciprofloxacina	↓↓	↓↓	↓	Incrementa Candida sp	7
Imipenem / Cilastatina	↓↓	↓↓	↓↓	Disminución de Lactobacilos y Bifidobacterias	14
Metronidazol	-	-	-	Sin cambios importantes	Se desconoce
Norfloxacina	↓↓	-	-	Se desconoce	14
Ofloxacina	↓↓	↓	-	Disminuye Lactobacilos e incrementa Candida sp	Se desconoce
Piperacilina	↓	↓	↓	Se desconoce	Se desconoce
Tetraciclina	-	-	-	Disminuye Lactobacilos	Se desconoce
Tinidazol	-	-	-	Sin cambios importantes	Se desconoce

↓↓ = Supresión importante ($> 4 \log^{10}$ UFC/g heces); ↓ = supresión moderada ($2-4 \log^{10}$ UFC/g heces), - = sin cambios significativos.

Tabla 2. Psicofármacos empleados en el manejo del SII y otros trastornos funcionales digestivos

Grupo de medicamentos	Indicación	Efectos adversos frecuentes	Dosis recomendada	Duración del tratamiento
Antidepresivos tricíclicos				
Amitriptilina	SII, SII-D	Xerostomía, hiperpirexia, retención urinaria, estreñimiento, trastornos en la acomodación visual, midriasis	12.5 a 50 mg qd Se recomienda iniciar dosis más baja a incrementar de acuerdo con respuesta	8-12 semanas
Imipramina	SII-D, SII-A, SII-E	Tremblor, insomnio, taquicardia, alteraciones de la acomodación visual, xerostomía, estreñimiento, náuseas, vómito	25-50 mg qd Iniciar dosis mínima 1-2 semanas después de acuerdo con respuesta	12 semanas
Desipramina	SII-E, SII-D	Náuseas, cefalea, vértigo, visión borrosa, sudación, estreñimiento, hipotensión postural, taquicardia, disuria, mal sabor de boca, adenitis sublingual, estomatitis, xerostomía	50-100 mg qd Iniciar 50 mg una semana después hasta 100 mg de acuerdo con tolerancia	6-8 semanas
Inhibidores de la recaptura de serotonina				
Fluoxetina	SII, SII-E	Cefalea, nerviosismo, agitación, alteraciones del apetito	20 mg qd	6-12 semanas
Paroxetina	SII, SII-E, SII-D	Disminución del apetito, somnolencia, insomnio, diarrea, estreñimiento, taquicardia, cefalea, agitación	10-40 mg qd	6 semanas
Citalopram	SII	Diarrea, sudoración, insomnio, ansiedad, temblor, ganancia ponderal, impotencia sexual	20-40 mg qd Iniciar dosis baja durante 3 semanas e incrementar a dosis máxima de acuerdo con respuesta	6 - 12 semanas
Escitalopram	SII	Mismos que citalopram, pero con menor frecuencia	10-20 mg qd	6-12 semanas
Sertralina	?	Somnolencia, mareos, cefalea, insomnio, vómito, náusea, diarrea, disfunción eyaculatoria, agitación, ansiedad, nerviosismo, palpitaciones	25-50 mg qd	?
Fluvoxamina	SII	Astenia, cefalea, irritación, diarrea, taquicardia, dispepsia, xerostomía, galactorrea	100 mg qd	12 semanas
Venlaflaxina	Dispepsia funcional, no evaluado en SII	estreñimiento, astenia, hipertensión arterial, hipotensión, vasodilatación, disminución del apetito	75-150 mg qd	8 semanas
Duloxetina	SII	Vértigo, taquicardia, xerostomía, xeroftalmia, estreñimiento, fatiga, vómito, cefalea, disminución ponderal	30-60 mg qd	12 semanas
Mirtazapina	Dispepsia funcional	Incremento del apetito, aumento ponderal, somnolencia, sudoración profusa, hipotensión, manía	15-45 mg qd	12 semanas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, et al. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. Rev Gastroenterol Mex. 2016;81(3):149-167.
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016. S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Ruiz-López, M.C., E. Coss-Adame. Calidad de vida en pacientes con diferentes subtipos de estreñimiento de acuerdo a los criterios de ROMA III. Rev Gastroenterol Mex, 2015:13-20.
- Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M y cols. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. Dig Dis 2006;24:342-347.
- López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D y cols. The Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Mexico: A Population-Based Study. Gastroenterol Res Pract.2012:1-8.
- Amieva-Balmori M, Meixueiro A, Canton P, Remes-Troche JM. Su2059 Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Mexico. A Nationwide Population Based Study Using the ROME III Questionnaire. Gastroenterology, Vol. 146, Issue 5, S-535.
- Remes-Troche, JM. Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones. Med Int Mex, 2012:461-472.
- Locke, GR, Zinsmeister AR, Talley NJ. Familial association in adults. Mayo Clin Proc, 2000;75(9):907-12.
- Delvaux, M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable. Gut, 2002;51(suppl 1): 167-71.
- Staudacher, HM; Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014;11(4): 256-266.
- Camilleri, M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Am J PhysiolGastrointestLiver Physiol 2012;303(7):G775-G785.
- Rajilić-Stojanović, M. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphénomena? Am J Gastroenterol2015;110(2): 278-287.
- Hawrelak JA, Mayer SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. Altern Med Rev 2004;9: 180-97.
- Mendall MA, Kumar D. Antibiotic use, childhood affluence and irritable bowel syndrome (IBS). Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:59-62.
- McKendrick MW, Read MW. Irritable bowel syndrome-post-salmonella infection. J Infect 1994; 29:1-3.
- Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Therp 2007;26:535-44.
- Klem F, Wadhwa A, Prokop L, Sundt W, Farrugia G, Camilleri M, Singh S, Grover M. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: a Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2017 Jan 6. pii: S0016-5085(17)30008-2.
- Gwee KA; Leong YI, Graham C et al. The role of psychological and biological factors in post-infective gut dysfunction. Gut 1999;44:400-06.
- Chadwick V, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002;122:1778-83.
- Collins SM. A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 122:2078-80.
- Spiller RC. Role of nerves in enteric infection. Gut 2002;51:759-62.
- Pimentel M, Morales W, Rezaie A, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. PLoS One 2015;13;10(5):e0126438. doi: 10.1371/journal.pone.0126438.
- Remes JM, Galvez-Rios S; Rivera Xj, et al. Anti-Vinculin and Anti-CdtB Antibodies in Mexican Subjects: A case-control study. Gastroenterology 2016;150 Suppl 1:S952.
- Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. Rev Gastroenterol Mex. 2013 Oct-Dec; 78(4): 240-8.
- Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 141(2011):1792-1801.
- Kassinen A, Krogus-Kurikka L, Makivuokko H. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. Gastroenterology, 133(2007): 24-33.
- Dear KL, Elia M, Hunter JO. Do interventions which reduce colonic bacterial fermentation improve symptoms of irritable bowel syndrome? Dig Dis Sci 2005;50:758.66.

28. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998; 352:1187-9.
29. Furnari M, Savarino E, Bruzzone L. Reassessment of the role of methane production between irritable bowel syndrome and functional constipation. *J Gastrointestin Liver Dis*, 21(2012):157-163.
30. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small bowel bacterial overgrowth reduces symptom of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6.
31. Pimentel M, Chow E, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:412-9.
32. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y, Lin HC. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2002;47: 2639-43.
33. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed antibiotic (rifaximin) on the symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:557-63.
34. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;6:364(1):22-32.
35. 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(1):28-35.
36. Pimentel M, Morales W, Chua K, Barlow G, Weitsman S, Kim G, Amichai MM, Pokkunuri V, Rook E, Mathur R, Marsh Z. Effects of rifaximin treatment and retreatment in non-constipated IBS subjects. *Dig Dis Sci* 2011;56(7):2067-72.
37. Monsbakken, KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome: etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(5):667-72.
38. Simrén M, Måansson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63(2):108-15.
39. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10(3):164-74.
40. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):34-41.
41. Reyes-Huerta JU, de la Cruz-Patiño E, Ramírez-Gutiérrez de Velasco A, Zamudio C, Remes-Troche JM. Fructose intolerance in patients with irritable bowel syndrome: a case-control study. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010 Oct-Dec;75(4):405-11.
42. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1631-9.
43. De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013;67: 895-903.
44. 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.e5.
45. Pérez y López N, Torres-López E, Zamarripa-Dorsey F. Respuesta clínica en pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable tratados con dieta baja en FODMAP. *Rev Gastroenterol Mex* 2015 Jul-Sep;80(3):180-5.
46. Gálvez-Ríos S, Rivera-Gutiérrez XJ, Rascón-Sosa OR, et al. Efecto de una dieta baja en FODMAPs sobre los síntomas asociados a SII. Resultados de un ensayo clínico controlado y cruzado comparado contra una dieta alta en FODMAPs. *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80(Supl 2):2.
47. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169(7);169:651-8.
48. Carroccio A, Mansuetto P, D'Alcamo A, et al. Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol* 2013;108(12):1845-52
49. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8;e1-3.
50. Coss-Adame E, Rao S. Brain and Gut Interactions in Irritable Bowel Syndrome: New Paradigms and New Understandings. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(4):379.
51. Zhou Q, Fillingim RB, Riley JL, et al. Central and peripheral hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain*. 2010;148:454-461.
52. Olden KW, Brown AR. Treatment of the severe refractory irritable bowel patient. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006;9:324-30.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Labus JS, Dinov ID, Jiang Z, et al. Irritable bowel syndrome in female patients is associated with alterations in structural brain networks. *Pain*. 2014;155:137-149.
59. Videlock EJ, Chang L. Irritable bowel syndrome: current approach to symptoms, evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:663-685.
60. Forootan H, Tahery A, Hooshangi H, Mohammadi HR; . Effects of Fluoxetine, Nortriptyline and amitriptyline in IBS patients. *Feyz Kashan. Univ Med Sci Health Serv* 2002;21:49-55.
61. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education an desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19-31.
62. Tack J, Broekaert D, Fischler B, et al. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;55:1095-103.
63. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EMM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-378.

Distensión abdominal, ¿cómo se evalúa al paciente?

Dr. Aurelio López Colombo

Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho
Instituto Mexicano del Seguro Social
Puebla, Puebla, México

INTRODUCCIÓN

La distensión abdominal es un malestar muy frecuente. En México, 10.8% de la población (13.4% de las mujeres y 6.7% de los hombres) reunió criterios para distensión abdominal funcional cuando se les aplicó el cuestionario modular de Roma II (1). Más aún, otro estudio mostró que 97% de los pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable (SII) también presentó distensión abdominal y la calificó como uno de los síntomas más molestos (2). Estos datos son semejantes a los reportados en estudios poblacionales en Estados Unidos, en los que se han encontrado prevalencias de distensión abdominal de 15.9 a 21%. Los síntomas se presentan más frecuentemente en mujeres que en hombres, con una proporción aproximada de 2 a 1 (3-5). Para el clínico esto no es novedad, ya que refleja muy bien lo que se ve en la práctica cotidiana.

Recientemente han sido publicados la Clasificación y Criterios de Roma IV de los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI), ahora también conocidos como trastornos de la interacción cerebro-intestino. En la categoría de trastornos intestinales se incluye a la distensión abdominal funcional. Si bien en español no existe una distinción en el término, en inglés se expresa la sensación de distensión o distensión subjetiva como *bloating* y la distensión objetiva como *distension*. Esta aclaración es importante ya que en esta edición de los criterios de Roma se hace hincapié en que pudiera tratarse de dos entidades diferentes, ya que por un lado la correlación que existe entre ambas es pobre. Se ha demostrado que sólo la mitad de los individuos que experimentan distensión subjetiva, también expresa distensión objetiva (6). Por otra parte, los mecanismos fisiopatológicos parecen ser diferentes. Agrawal y cols. desarrollaron un sistema denominado plestimografía por inductancia abdominal, que permite medir objetivamente el perímetro abdominal y registrarlo de

manera ambulatoria durante un periodo de 24 horas. Mediante esta tecnología y realizando una medición de las respuestas sensitivas y motoras a la distensión rectal con barostato, demostraron que los pacientes con SII con sólo distensión subjetiva tenían mayor hipersensibilidad visceral, mientras que entre aquellos individuos con hiposensibilidad se presentó una proporción mayor de distensión objetiva (7). Contrario a lo que se pudiera pensar, no se ha demostrado que un aumento en la cantidad de gas intraluminal sea el mecanismo más importante para la presencia de los síntomas en distensión abdominal funcional o distensión asociada a SII. Varios estudios del grupo de Barcelona han mostrado que los síntomas se asocian más a tránsito inadecuado del gas, particularmente en intestino delgado (8-9). Han demostrado también que uno de los mecanismos que explican la distensión abdominal objetiva es la distribución caudal del contenido abdominal por abatimiento del diafragma y relajación del oblicuo interno (10-11).

EVALUACIÓN CLÍNICA

En espera de mayor evidencia científica, el Comité de Roma decidió que para esta edición, la distensión abdominal subjetiva y la distensión abdominal objetiva, para fines de clasificación y criterios diagnósticos, permanecerán como una sola entidad: distensión abdominal funcional subjetiva/objetiva, la cual se caracteriza por síntomas (subjetivo) de llenura o presión abdominal recurrente, sensación de gas atrapado en el abdomen y/o aumento medible (objetivo) en la circunferencia abdominal (3).

Como en todos los TFGI, la evaluación de la distensión abdominal funcional se basa en una detallada historia clínica, exploración física y estudios diagnósticos limitados. A diferencia de otros TFGI, aún no se ha desarrollado un algoritmo o guías clínicas para la evaluación del paciente con distensión abdominal. En la actualidad, se establece el diagnós-

tico de distensión abdominal funcional en los individuos que reúnen los criterios diagnósticos (cuadro 1) y no presentan datos de alarma o alteraciones en las pruebas de rutina. Aunque el diagnóstico positivo se puede hacer con bastante seguridad cuando se reúnen estos requisitos, es importante ser muy acucioso en caso de síntomas intensos o de una evolución poco satisfactoria. Entre otras causas orgánicas, hay que recordar que la manifestación clínica más común del cáncer de ovario es la distensión abdominal, que frecuentemente es confundida por paciente y médico con alteraciones gastrointestinales (12).

El grupo de la Clínica Mayo de Rochester hace una propuesta de historia clínica dirigida a médicos de primer contacto para la evaluación del paciente con distensión abdominal (13). Esta propuesta se basa en cinco pasos: 1. Determinar cuál es el síntoma predominante y hacer su semiología. En el contexto de los nuevos Criterios de Roma esto es particularmente importante, ya que los trastornos funcionales intestinales en la actualidad se consideran más un espectro de síntomas que entidades independientes. 2. Realizar una cuidadosa evaluación de la dieta. Se ha descrito que algunos alimentos pueden asociarse a distensión abdominal. Tal es el caso de los carbohidratos fermentables de cadena corta (FODMAP, por sus siglas en inglés: *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides polyols*) o el trigo. Esto es de particular relevancia, ya que se ha descrito que dietas de eliminación, particularmente la dieta baja en FODMAP, mejora significativamente la distensión abdominal (14). 3. Identificar la asocia-

ción con otros síntomas gastrointestinales, particularmente dolor, estreñimiento y diarrea. Esto permite no sólo considerar diagnósticos diferenciales, sino también determinar cuál será la mejor estrategia terapéutica. En un paciente con distensión y diarrea, por ejemplo, se antoja descartar enfermedad celiaca o sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado. El abordaje terapéutico de este paciente sin duda será diferente al del paciente con distensión y estreñimiento. También es importante identificar síntomas o signos de alarma como pérdida de peso, lo que obliga a una evaluación más extensa del paciente que puede incluir estudios endoscópicos o de imagen.

4. Revisar los medicamentos o suplementos que toma el paciente, ya que algunos de ellos, como por ejemplo el *Psyllium*, pueden condicionar distensión abdominal.

5. Explorar las comorbilidades del paciente. Algunas de ellas pueden ser factor de riesgo para sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, por ejemplo, alteraciones de la motilidad por diabetes o esclerodermia o modificaciones en la anatomía del tubo digestivo como resección de la válvula ileocecal.

En conclusión, una cuidadosa historia clínica y exploración física del paciente que se queja de distensión abdominal subjetiva/objetiva tiene como propósito identificar si reúne los criterios clínicos para algún TFGI, descartar que los síntomas se deban a alguna alteración orgánica, tratar de identificar posibles mecanismos fisiopatológicos y determinar cuáles son las asociaciones con otros síntomas de gastrointestinales que pudieran modificar el abordaje terapéutico.

Cuadro 1. Criterios de Roma IV para el diagnóstico de Distensión Abdominal Funcional (objetiva/subjetiva)^a

Debe incluir los dos siguientes:

1. Distensión objetiva/subjetiva recurrente que en promedio se presente al menos una vez por semana; la distensión objetiva/subjetiva debe predominar sobre otros síntomas.^b
2. Criterios insuficientes para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable, estreñimiento funcional, diarrea funcional o síndrome de *distress postprandial*.

^a Los criterios deben estar presentes en los últimos 3 meses con inicio de síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.

^b Puede haber dolor leve asociado a la distensión, así como alteraciones leves del tránsito intestinal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Mexico: A Population-Based Study. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:606174.
2. Schmulson M, Vargas JA, López-Colombo A, et al. Prevalencia y caracterización de los subtipos de SII según los criterios de Roma III, en un estudio clínico, multicéntrico. Reporte del grupo mexicano de estudio para el SII. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;4(75):427-438.
3. Sandler RS, Stewart WF, Liberman JN, et al. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: prevalence and impact. *Dig Dis Sci* 2000;45:1166-1171.
4. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, et al. Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1241-1248.
5. Jiang X, Locke GR, Choung RS, et al. Prevalence and risk factors for abdominal bloating and visible distention: a population-based study. *Gut* 2008;57:756-763.
6. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
7. Agrawal A, Houghton L, Lea R, et al. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of visceral sensation. *Gastroenterology* 2008;134:1882-1889.
8. Agrawal A, Whorwell PJ. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders – epidemiology and exploration of possible mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:2-10.
9. Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, et al. Origin of gas retention and symptoms in patients with bloating. *Gastroenterology* 2005;128:574-579.
10. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, et al. Abdominal Distention Results From Caudo-ventral Redistribution of Contents. *Gastroenterology* 2009;136:1544-1551.
11. Villoria A, Azpiroz F, Burri E, et al. Abdomino-phrenic dyssynergia in patients with abdominal bloating and distension. *Am J Gastroenterol* 2011;106(5):815-9.
12. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, et al. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. *JAMA*. 2004;291:2705-2712.
13. Cotter T, Gurney M and Loftus C. Gas and bloating-controlling emissions: case-based review for the primary care provider. *Mayo Clin Proc* 2016;91(8):1105-1113.
14. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2016 Apr;55(3):897-906.

Perfil Clínico Multidimensional (PCMD) para el abordaje de Trastornos de la Interacción Intestino-Cerebro: SII

Dr. Max Julio Schmulson Wasserman, MD, RFF

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)

Unidad de Investigación en Medicina Experimental

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Hospital General de México

Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

El presente capítulo se refiere al Perfil Clínico Multidimensional (PCMD) para los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI), ahora conocidos como trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC). Este perfil captura todas las dimensiones o manifestaciones de los pacientes con estos trastornos y permite diseñar un tratamiento individualizado para cada paciente. Sin embargo, no es posible entender el PCMD sin antes conocer la historia de los procesos de Roma desde su nacimiento hasta los cambios publicados en la más reciente versión de Roma IV, publicada en mayo de 2016. Por lo anterior, haremos un resumen de la evolución de Roma y del campo de los TFGI/TIIC y las novedades de Roma IV, para terminar con el PCMD y un caso clínico en Síndrome de Intestino Irritable (SII) como ejemplo de esta aplicación clínica.

LA EVOLUCIÓN DE LOS TFGI Y DE LOS PROCESOS DE ROMA

Los TFGI surgieron a finales de 1980, cuando un grupo de expertos de diferentes partes del mundo fueron reunidos por el profesor Aldo Torsoli, de Italia, para desarrollar Grupos de Trabajo durante el Congreso Internacional de Gastroenterología de Roma en 1988. El objetivo fue contestar algunas preguntas de difícil respuesta sobre los TFGI para los cuales no existía en ese momento una evidencia científica, utilizando el método Delphi. El Prof. W. Grant Thompson, de Canadá, dirigió el Grupo de Trabajo sobre SII, con lo cual se publicaron los primeros criterios diagnósticos para este trastorno (1, 2). Este Grupo de Trabajo sobre SII fue el comienzo del proceso de Roma que posteriormente generó criterios basados en consenso para otros trastornos gastrointestinales sin base anatómica o estructural (TFGI), tales como el dolor torácico no cardiaco y la dispepsia no ulcerosa (3, 4). Con la

ayuda del Dr. Enrico Corazziari, en representación del Dr. Torsoli y el Dr. Douglas Drossman, miembro del Grupo de Trabajo original sobre SII, organizaron otro Grupo de Trabajo para crear la clasificación con los criterios diagnósticos de todos los TFGI. Ésta se dividió en cinco regiones anatómicas incluyendo el esófago, tracto gastroduodenal, intestino, vía biliar y anorrecto, las cuales se publicaron en *Gastroenterology International* en 1990 (5). Criterios para un total de 21 TFGI fueron publicados y se desarrolló un cuestionario que llevó a la realización del primer estudio epidemiológico denominado *US Household Epidemiological Study* (Estudio Epidemiológico de Hogares de Estados Unidos), un estudio seminal en el campo (6).

El nacimiento del proceso de Roma y su clasificación, ha servido como base para una explosión de la investigación en la especialidad (7). Sin embargo, con base en la presencia de nuevas evidencias científicas, el proceso de Roma se ha convertido en un proceso dinámico que se encuentra en constante evolución, en otras palabras, es un trabajo en progreso que ha tenido actualizaciones constantes des de los criterios originales de Roma, Roma I, Roma II y Roma III, hasta los más actualizados criterios de Roma IV que fueron publicados en un suplemento de *Gastroenterology* en mayo de 2016, así como en una serie de libros impresos y en línea (8, 9).

NOVEDADES DE ROMA IV

Los cambios llevados a cabo en Roma IV son innumerables y fuera del alcance de este capítulo, sin embargo, vale la pena enumerar los más importantes. Entre ellos se destaca una nueva definición para los TFGI en donde se postula eliminar la palabra "funcional", que a pesar de que ésta se encuentra embebida en nuestro lenguaje médico, resulta en un término inespecífico y potencialmente en un estigma para los pacientes. Así, con base en las evi-

dencias científicas disponibles, Roma IV denomiña ahora a estos trastornos como TIIC, que será la forma como nos referiremos a ellos en adelante en este capítulo. Los TIIC se definen como un grupo de trastornos clasificados mediante síntomas y que se relacionan con cualquier combinación de la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteraciones de la mucosa y función inmunológica de ésta, microbiota intestinal y/o el procesamiento a nivel del sistema nervioso central (10). La palabra funcional ha sido eliminada de capítulos como Trastornos Funcionales Gastroduodenales, ahora denominado Trastornos Gastroduodenales, y de ciertos trastornos en específico cuando ha sido posible como Incontinencia Fecal Funcional, ahora denominada Incontinencia Fecal, entre otros (10).

Roma IV tiene ahora también un enfoque multicultural, alejándose de su etnocentrismo hacia las culturas occidentales, ya que esto representaba limitantes para otros países y culturas (2, 10). Por ejemplo, el reporte de síntomas es uno de los factores que concierne a nuestro país y lenguaje, entre los cuales se destaca el *bloating* (del inglés) o distensión funcional subjetiva, que no tiene en realidad una traducción al español y que en México y Latinoamérica resulta difícil de interrogar. En nuestro medio, los pacientes lo conocen como "inflamación" con mayor frecuencia (11). Con base en lo anterior, el capítulo de Roma III sobre Género, Edad, Sociedad, Cultura y Perspectiva de los Pacientes, ha sido ahora reemplazado por el capítulo de Aspectos Multiculturales en Trastornos Funcionales Gastrointestinales (11). También ahora se cuenta con el capítulo de Microambiente Intestinal y Trastornos Funcionales Gastrointestinales (13); el de Aspectos Psicosociales de Roma III se cambió por Aspectos Biopsicosociales (12) para resaltar la naturaleza multideterminante de estos trastornos, y finalmente, el capítulo de Roma III sobre el Síndrome de Dolor Abdominal Funcional que era un trastorno huérfano de órgano, se cambió por el de Trastornos de Dolor Gastrointestinal Mediados Centralmente (13). Éste incluye el Síndrome de Dolor Abdominal Mediado a Nivel Central y el nuevo trastorno denominado Síndrome de Intestino Narcótico (14).

Otros nuevos trastornos incluyen algunos que si bien tienen un factor etiológico conocido, son similares a los TIIC, ya que se deben a una alteración en la comunicación intestino-cerebro; tienen una presentación similar a los TIIC; no han sido aceptados como trastornos independientes; y no han sido bien caracterizados (10). Estos nuevos diagnósticos incluyen el Síndrome de Intestino Narcótico ya

mencionado, también conocido como Hiperalgesia Gastrointestinal Inducida por Opioides (14), el Estreñimiento Inducido por Opioides en el capítulo de Trastornos Intestinales (15) y la Hiperemesis por Canabinoides, adicionada ahora al capítulo de Trastornos Gastroduodenales (16).

Además, debido a que había poca información sobre la prevalencia de los diversos síntomas en la población general, la Fundación de Roma llevó a cabo un Estudio Normativo de Síntomas en población abierta para determinar la frecuencia normal con la que se presentan los síntomas y así poder determinar los umbrales para los nuevos criterios diagnósticos, utilizando el percentil 90 para definir normalidad (15). Es así que se determinó que en la población general puede presentarse dolor o malestar abdominal desde y hasta por 2 a 3 días por mes en hombres y mujeres en el percentil 90, por lo cual se considera ahora el criterio de al menos un día por semana para dolor abdominal en los nuevos criterios de Roma IV para SII (15).

Entre los cambios a los criterios diagnósticos hay que mencionar la Hipersensibilidad al Reflujo dentro de los Trastornos Esofágicos (16), y la conjunción ahora de Vómito y Náuseas en un solo trastorno denominado Síndrome de Náuseas y Vómito Crónico dentro de los Trastornos Gastroduodenales (17). Además, Roma IV reconoce que los trastornos intestinales se presentan en un continuo donde el paciente puede migrar con base en la ausencia o presencia de dolor desde Estreñimiento Funcional hasta SII con Estreñimiento predominante (SII-E) o desde Diarrea Funcional hasta SII con Diarrea predominante (SII-D), por ejemplo, y la distensión abdominal subjetiva u objetiva puede estar presente en cualquiera de ellos (18). Adicionalmente, se han introducido cambios a los criterios de SII, del cual se ha eliminado el malestar y ahora sólo se requiere dolor, ya que el primero es un síntoma inespecífico y que también tiene múltiples significados en diferentes idiomas (19). Como se mencionó anteriormente, el dolor abdominal debe estar presente por lo menos un día a la semana durante los tres meses previos, de acuerdo con la encuesta normativa. Asimismo, este dolor no tiene que mejorar con las evacuaciones exclusivamente, sólo estar relacionado con ellas, ya que en la clínica y en otros estudios epidemiológicos se ha observado que puede incrementar o permanecer sin cambios (15, 20).

En cuanto a los subtipos de SII, Roma IV los sigue clasificando con base en el umbral de 25% de la consistencia de las evacuaciones, pero sólo durante los días que los pacientes presenten anomalidades en

las evacuaciones (21). Esto se debe a que hay días en que los pacientes tienen evacuaciones normales, que en muchos casos pueden ser la mayoría y, por tanto, en la clasificación de Roma III los subtipos arrojaban frecuencias que no reflejaban lo que ocurría con los pacientes.

En los Trastornos Biliares y del Esfínter de Oddi, tradicionalmente la disfunción del esfínter de Oddi se consideraba en dolor post-colecistectomía, y se dividía en tres subtipos. Sin embargo, con base en las evidencias más recientes, donde se demostró que la esfinterotomía no fue superior que la simulación, ha llevado a que en Roma IV el antiguo concepto de Trastorno Tipo III ahora se ha eliminado, el Tipo I generalmente es orgánico y sólo el Tipo II se considera funcional (22). Finalmente, los cambios en Trastornos Anorrectales son mínimos, entre los cuales se ha eliminado la connotación crónica de la Proctalgia (23), y la localización de la *Proctalgia Fugax* se ha redirigido al recto en general en lugar del recto bajo y/o canal anal (23). Además, los Trastornos Funcionales de la Defecación que antes sólo se atribuían a pacientes con Estreñimiento Funcional, ahora se acepta que también pueden presentarse en pacientes con SII-E, ya que así lo han mostrado las evidencias (23). Los Trastornos de la Defecación incluyen la Propulsión Defecatoria Inadecuada y la Defecación Disinérgica (23).

APLICACIÓN CLÍNICA: PERFIL CLÍNICO MULTIDIMENSIONAL (PCMD)

Si bien el centro de las diversas versiones de Roma son los criterios diagnósticos, éstos son de utilidad para la investigación, pero tienen limitantes para la práctica clínica, ya que muchos pacientes no llenan los criterios de síntomas o el marco de tiempo requerido (trastornos sub-umbral), pero reciben los mismos tratamientos que aquellos pacientes que sí cumplen los criterios a cabalidad. Es por ello que la Fundación de Roma desarrolló el PCMD para capturar de forma integral y completa la presentación de cada paciente y todas las dimensiones que se manifiestan clínicamente, con el objeto de planificar un tratamiento individualizado (24). El PCMD fue publicado en 2014 aún utilizando los criterios de Roma III (24) y ha sido actualizado en Roma IV (25), y es quizás el primer intento de una Medicina Personalizada en el campo de los TIIC. El PCMD incluye cinco categorías que describimos a continuación y nos enfocaremos en SII:

a. Diagnóstico Categórico basado en Criterios de Roma IV (por ej., Criterios de Roma IV para SII);

b. Modificadores Clínicos (por ej., subtipo de SII [SII-E, SII-D, SII-Mixto y SII-No Clasificable], Post-Infección [PI], sensibilidad al gluten, sensibilidad a FODMAP [oligo, di, monosacáridos y polioles fermentables]);

c. Autopercepción de Gravedad o Impacto en la Vida Diaria (por ej., Leve, Moderado o Grave, según la pregunta: ¿Qué tanto le afecta el trastorno en su vida diaria?);

d. Modificadores Psicosociales y Comorbilidades que pueden ser categóricas (por ej., según el DSM Axis I), dimensionales (por ej., HAD, Signos de alarma psicológicos como depresión o ansiedad) o reportados por los pacientes mismos (por ej., historia de abuso físico o sexual);

e. Modificadores Fisiológicos y Biomarcadores de relevancia clínica, y que incrementan la comprensión de los diagnósticos (por ej., alteraciones en la motilidad anorrectal, marcadores bioquímicos, autoanticuerpos) (24).

El nuevo libro del PCMD de Roma IV incluye 72 casos clínicos para mejorar el conocimiento sobre los TIIC y la influencia que sobre éstos tienen factores fisiológicos y psicosociales que contribuyen a la presentación clínica de los pacientes. El nuevo libro incluye, además, casos clínicos pediátricos y multiculturales también (25).

CASO CLÍNICO DE SII-D, PI, MODERADO: EJEMPLO UTILIZANDO EL PCMD

Se trata de una mujer de 37 años de edad, casada, ama de casa, que consultó por primera vez a principios de 2015 con una historia clínica de 2 años de evolución de diarrea. Había recibido múltiples antibióticos sin presentar mejoría y había sido estudiada con endoscopía y colonoscopía, que fueron normales, y las biopsias descartaron enfermedad celíaca y colitis microscópica. No llenaba completamente criterios para SII por Roma III en ese momento, pero presentaba dolor abdominal a la palpación. Se completó el estudio con un tránsito intestinal que fue acelerado, de 1 hora, y con serología para enfermedad celíaca, también negativa. Se diagnosticó como SII-D subumbral vs. Diarrea Funcional con Tránsito Intestinal Acelerado y se inició tratamiento con amitriptilina 12.5 mg al día, con lo cual se controló y tomó sólo por 4 meses, al cabo de los cuales lo suspendió debido a su mejoría.

A finales de 2015 se encuentra bajo mucho estrés psicológico, ya que a su padre le diagnosticaron una condición cardiaca y en diciembre de ese año pasa las vacaciones en Acapulco, donde presenta una gastroenteritis infecciosa, por lo cual consulta a Urgencias en un hospital local, le inician antibióticos intravenosos (IV) que completa por vía oral.

Posteriormente, inicia con cuadros de diarrea que alternan con estreñimiento, pero los días que presenta evacuaciones anormales, al menos 75% de éstas son líquidas. Además, refiere dolor abdominal diario que mejoraba con las evacuaciones y en algunas ocasiones reportaba inflamación abdominal. Esto continúa por varios meses y su situación limitaba sus actividades diarias de forma moderada. Consulta en junio de 2016, seis meses luego de la gastroenteritis y del inicio de los síntomas, y continuaba bajo estrés y ansiosa por el problema cardíaco de su padre. Se le solicita una prueba de anti-CdtB (anti toxina de distensión citoletal fracción B) y anti-vinculina, arrojando resultados de 1.156 (normal: 0-2.80) y 1.695 (normal: 0-1.68), respectivamente (26). Con lo anterior, de acuerdo con el PCMD se considera:

a. Diagnóstico Categórico: SII-Roma IV con Diarrea Predominante. Cumple los recién publicados criterios a diagnóstico de Roma IV para SII: C1. Dolor abdominal recurrente, en promedio, al menos 1 día a la semana en los 3 meses previos, asociado con dos o más de los siguientes procesos:

1. Relacionado con la evacuación;
2. Asociado con un cambio en la frecuencia de las evacuaciones;
3. Asociado con un cambio en la forma (apariencia) de las evacuaciones. a Criterios presentes durante los 3 últimos meses con inicio de los síntomas por lo menos 6 meses antes del diagnóstico (21).

b. Modificadores clínicos: Diarrea predominante con distensión abdominal subjetiva, post-infección. Esta paciente presentaba previamente un SII-D aunque subumbral, ya que no cumplía con los criterios para su tiempo de Roma III para SII-D vs. Diarrea Funcional (que hoy en día por Roma IV aceptamos que pueden ser manifestaciones extremas de un continuo entre los dos trastornos) y ahora presenta claramente SII diarrea predominante. Según la nueva clasificación de los subtipos de SII, la paciente cumple criterios de clasifi-

cación para SII-D: "más de un cuarto (25%) de las evacuaciones con tipos 6-7 de Bristol y menos de un cuarto (25%) de las evacuaciones con tipo 1 a 2 de Bristol. De manera alternativa para estudios epidemiológicos o en la práctica clínica: El paciente reporta que sus evacuaciones son usualmente diarreicas (como tipo 6 o 7 en la escala de Bristol)" (18, 21). Además, presenta distensión subjetiva en algunos días que refiere como inflamación, recordemos que éste es el término más frecuentemente utilizado por los pacientes en México para referirse a dicho síntoma (27). Además, si bien esta paciente presentaba previamente un SII-D subumbral vs. Diarrea Funcional, es claro ahora que el episodio de gastroenteritis infecciosa le desencadena nuevamente el cuadro de SII cumpliendo criterios de Roma IV: SII-PI.

c. Autopercepción de Gravedad: Moderada. A la pregunta: ¿Qué tanto le afecta el trastorno en su actividad diaria?, responde: Moderado.

d. Modificadores Psicosociales: Estrés. Reporta estrés y ansiedad psicológica debido a la condición cardiaca que presenta su padre. Se sabe que el estrés psicológico es un factor predisponente y que exacerba el SII y además se conoce que las comorbilidades psicológicas constituyen un factor de riesgo para el SII-PI (28, 29).

e. Modificadores Fisiológicos y Biomarcadores: Tránsito Intestinal Acelerado por historia previa y Anti-CdtB positivo. El primero puede predisponer al predominio de la diarrea y el segundo biomarcador sugiere que es un SII-PI o que al menos la gastroenteritis que presentó está exacerbando su cuadro o desencadenando ahora un SII-D (26) en una paciente conocida previamente con SII-D Subumbral vs. Diarrea Funcional. La paciente refiere que el hecho de tener una prueba positiva, la "tranquiliza mucho" por saber qué es lo que tiene. Estos biomarcadores (anti-CdtB y anti-vinculina) también se han encontrado positivos en México sólo en pacientes que cumplen con criterios de Roma para SII-D y/o SII-M (30). Hay que aclarar que biomarcadores como el anti-CdtB y anti-vinculina no compiten ni reemplazan a los criterios de Roma, pero en pacientes que cumplen los criterios y presentan positividad en alguno de estos marcadores, ayudan a confirmar el diagnóstico con un dato objetivo para el paciente; asimismo, sugieren una etiología PI, como en este caso (30).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W. Irritable bowel syndrome: Guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int* 1989;92-95.
2. Drossman DA. History of Functional Gastrointestinal Symptoms and Disorders and Chronicle of the Rome Foundation. In: Drossman DE, Chang L, Chey W, Kellow J, Tack J, Whitehead WE, The Rome IV Committees, eds. *Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction*. Volume I. Raleigh-NC.: The Rome Foundation, 2016:549-576.
3. Richter JE, Obrecht WF, Bradley LA, Young LD, Anderson KO. Psychological comparison of patients with nutcracker esophagus and irritable bowel syndrome. *Dig Digestive diseases and sciences* 1986; 31:131-8.
4. Talley NJ, Piper DW. The association between non-ulcer dyspepsia and other gastrointestinal disorders. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1985;20:896-900.
5. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, et al. Identification of subgroups of functional bowel disorders. *Gastroenterol Int*. 1990;3:151-172.
6. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-80.
7. Thompson WG. The road to rome. *Gastroenterology* 2006;130:1552-6.
8. Drossman DA, Hasler WL. *Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction*. *Gastroenterology* 2016;150:1257-61.
9. Drossman DA, Chang L, Chey WD, Kellow J, Tack J, Whitehead WE, The Rome IV Committees. *Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction*. The Rome Foundation, 2016. Volume I. The Rome Foundation. BW&A Books, Inc., Durham, NC.
10. Drossman DA. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV*. *Gastroenterology* 2016;150:1262-1279.
11. Sperber AD, Francisconi C, Fukudo S, Fang X, Gerson M-J, Kang J-Y, Schmulson MJ. Multicultural aspects of functional gastrointestinal disorders. In: Drossman DA, Chang LC, W., Kellow J, Tack J, Whitehead WE, and the Rome IV Committees, eds. *Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders – Disorders of Gut-Brain Interaction*. Volume I. Raleigh-NC, 2016.
12. Levy RL, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, Murphy TB, Naliboff BD, Van Oudenhove L. Byopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: How central and environmental processes contribute to the development and expression of FGIDs. In: Drossman DA, Chang LC, W., Kellow J, Tack J, Whitehead WE, and the Rome IV Committees, eds. *Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders – Disorders of Gut-Brain Interaction*. Volume I. Raleigh-NC.: The Rome Foundation, 2016:443-548.
13. Whorwell PJ, Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, Simrén M, Tillisch K, Olden K. Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain. In: Drossman DA, Chang LC, W., Kellow J, Tack J, Whitehead WE, and the Rome IV Committees, eds. *Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders – Disorders of Gut-Brain Interaction*. Volume II. Raleigh-NC: The Rome Foundation, 2016:1059-1116.
14. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, Simren M, Tillisch K, Olden K, Whorwell PJ. Centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain. *Gastroenterology* 2016; 150:1408-19.
15. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, Chang L, Chey W, Crowell MD, Keefer L, Lembo AJ, Parkman HP, Rao SS, Sperber A, Spiegel B, Tack J, Vanner S, Walker LS, Whorwell P, Yang Y. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaires for adults. *Gastroenterology* 2016;150:1481-1491.
16. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1368-79.
17. Talley NJ, Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada J-R, Suzuki H, Tack J. Gastroduodenal Disorders. In: Drossman DA, Chang LC, W., Kellow J, Tack J, Whitehead WE, and the Rome IV Committees, eds. *Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders – Disorders of Gut-Brain Interaction*. Volume II. Raleigh-NC: The Rome Foundation, 2016:903-965.

18. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simrén M, Spiller R. Bowel Disorders. In: Drossman DA, Chang LC, W., Kellow J, Tack J, Whitehead WE, and the Rome IV Committees, eds. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders – Disorders of Gut-Brain Interaction. Volume II. Raleigh-NC: The Rome Foundation, 2016:967-1057.
19. Spiegel BM, Bolus R, Agarwal N, Sayuk G, Harris LA, Lucak S, Esrailian E, Chey WD, Lembo A, Karsan H, Tillisch K, Talley J, Chang L. Measuring symptoms in the irritable bowel syndrome: development of a framework for clinical trials. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;32:1275-91.
20. Whitehead EE, Palsson OS, M.A.L. vT, Sperber A, B. S, Tack J, Walker LS, Y. Y. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaires. In: Whitehead WEGE, Drossman DA, Chang L, Kellow J, Chey WD, Tack J, Whitehead WE, eds. Rome IV Diagnostic questionnaires and tables for investigators and clinicians. Raleigh-NC.: The Rome Foundation, 2016:43-92.
21. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1368-79.
22. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1420-9.
23. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, Wald A. Anorectal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1430-42.
24. Drossman DA, Guest Ed, Azpiroz F, Chang L, Chey WD, Drossman DA, Kellow JE, Schmulson MJ, Simren M, Spiller R, Tack J, Whitehead WE. Multi-Dimensional Clinical Profile (MDCP) for the Functional Gastrointestinal Disorders. The Rome Foundation, 2015. First Edition, Raleigh, NC.
25. Drossman DA, Senior Ed, Chang L, Chey WD, Kellow JE, Tack J, Whitehead WE, Eds. Rome IV Multidimensional Clinical Profile for the Functional Gastrointestinal Disorders. The Rome Foundation, 2016. Second Edition, BW&A Books, Inc., Durham, NC.
26. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, Marsh E, Lembo A, Mirocha J, Leffler DA, Marsh Z, Weitsman S, Chua KS, Barlow GM, Bortey E, Forbes W, Yu A, Chang C. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS one* 2015;10:e0126438.
27. Mejía Ríos LC, Schmulson MJ. Mexican patients do not understand the term abdominal distension. *Gastroenterology*, 2015; 148(Suppl. 1):S665.
28. Dai C, Jiang M. The incidence and risk factors of post-infectious irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2012;59:67-72.
29. Wouters MM, Van Wanrooy S, Nguyen A, Dooley J, Aguilera-Lizarraga J, Van Brabant W, Garcia-Perez JE, Van Oudenhove L, Van Ranst M, Verhaegen J, Liston A, Boeckxstaens G. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS partly by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis. *Gut* 2016;65:1279-88.
30. Schmulson M, Balbuena R, Corona de Law C. Clinical experience with the use of anti-CdtB and anti-vinculin antibodies in patients with diarrhea in Mexico. *Revista de gastroenterología de México* 2016; 81:236-239.

Problemas quirúrgicos de la dinámica del piso pélvico

Dr. Luis Charúa Guindic

Coordinador de Coloproctología
Hospital Ángeles de las Lomas
Huixquilucan, Estado de México, México

INCONTINENCIA FECAL

La continencia fecal es una función muy compleja y depende de una serie de respuestas a estímulos del colon, recto y ano, unas voluntarias y otras involuntarias. En los últimos años, gracias al mejor conocimiento de la anatomía anorrectal, y en especial por el perfeccionamiento de los estudios en fisiología anorrectal, ha sido posible conocer con mayor precisión los mecanismos de la defecación.

DEFINICIÓN

La incontinencia fecal es la pérdida parcial o total de la capacidad para controlar voluntariamente la expulsión de gases y materias fecales (1). Representa un serio problema que invalida física y socialmente al enfermo. La posibilidad de una inesperada evacuación en cualquier momento o circunstancia le obliga a permanecer constantemente cerca de un sanitario; las alteraciones emocionales que sufren estos enfermos los llevan a la pérdida de su potencial de desarrollo físico y mental y, con frecuencia, al aislamiento familiar y social.

FRECUENCIA

En México no contamos con estadísticas confiables y por ello se desconoce cuál es la incidencia exacta en la población general. En países desarrollados (2, 3), la presencia de incontinencia fecal en la población general es de 4.2 por 1 000 hombres y 1.7 por 1 000 mujeres entre 15 y 65 años de edad, comparado con 10.9 por 1 000 hombres y 13.3 por 1 000 mujeres mayores de 65 años (4). En otro estudio, realizado en forma telefónica, se reveló una incidencia de 2.2% en la población general; de ella, 36% sufría incontinencia a sólidos, 54% a heces líquidas y 60% a gases, de ellos, 63% correspondía a mujeres (4, 5). Los grupos de sujetos con mayor riesgo de padecer esta patología incluyen a los ancianos, a los pacientes con cirugía anorrectal previa, a enfer-

mos mentales y confinados a instituciones psiquiátricas, a pacientes con enfermedades neurológicas y a mujeres con trauma obstétrico. El grado de la incontinencia fecal hace aún más difícil conocer su incidencia, dado que el manchado de la ropa interior, la incontinencia a gases, la descarga anal y aun la pérdida del control fecal, son quejas comunes, por lo que sujetos poco escrupulosos pueden no inquietarse por ser leve o moderada.

CLASIFICACIÓN

En general, la incontinencia se ha clasificado como total o parcial. En el primer caso, la retención de gases y materias fecales sólidas o líquidas es imposible; en el segundo, el enfermo puede controlar la expulsión de heces sólidas, pero no de gases y heces líquidas o semilíquidas (1). También la podemos clasificar como mayor o menor. La primera es la que corresponde a la total; y la menor, a la parcial. Se han descrito múltiples clasificaciones para nominar en forma estandarizada la severidad de la incontinencia fecal; la mayoría de ellas toma en cuenta el grado de la incontinencia fecal para moco y gases, o para heces líquidas y heces sólidas, aunada a su frecuencia, que puede ser ocasional, semanal o diaria (6, 7). El objetivo de estas clasificaciones es lograr una escala que evalúe objetivamente al paciente en el interrogatorio inicial, y posteriormente compararla con los resultados con el tratamiento médico o quirúrgico instituido, además de permitir la unificación de criterios entre diferentes autores.

FISIOLOGÍA

El mecanismo de la continencia fecal es un proceso complejo, integrado por una serie de eventos, entre los que destacan: la consistencia, el volumen y la velocidad con que la materia fecal llega al recto; la sensibilidad y la distensibilidad de las paredes del recto; los factores del aparato esfinteriano, que implican

componentes sensoriales y mecánicos que requieren de integridad muscular y nerviosa (8). En parte, la continencia es un proceso inconsciente, controlado por vías nerviosas medulares y locales, pero también se encuentra sometida al deseo consciente (9). Normalmente, la sensación rectal es importante para advertir la llegada de materia fecal al recto. El individuo normal es capaz de percibir la llegada de material fecal al ámpula rectal con 20 mm de Hg; a esto se le llama sensibilidad rectal. El hecho de percibir adecuadamente la llegada de materia fecal al recto indica una sensibilidad rectal normal; si ésta se encuentra disminuida, el individuo requerirá de mayores volúmenes de heces para percibir el deseo de defecar y de volúmenes aún mayores que pueden alcanzar los 300 o 350 mL. Es decir, la sensibilidad rectal se encuentra disminuida y la distensibilidad aumentada; son alteraciones que suelen presentarse en adultos añosos, en quienes el gran escíbalo fecal distiende tanto el ámpula rectal que presentan la llamada incontinencia paradójica, con fuga de materia fecal líquida a través del ano, muchas veces erróneamente diagnosticada como diarrea o incontinencia fecal.

Por otro lado, la sensibilidad rectal aumentada provocará deseo de defecar con mínima cantidad de materia fecal en el recto, y deseo incontrolable de evacuar también con mínimo volumen rectal, indicando así una sensibilidad rectal aumentada y una distensibilidad disminuida. Esto sucede en casos de proctitis que clínicamente se traduce como tenesmo y urgencia rectal. El deseo incontrolable de defecar llevará a algunos de estos pacientes a presentar períodos de incontinencia, la cual cederá con el tratamiento de la proctitis. Los pacientes con incontinencia fecal de larga duración presentan alteraciones similares, sin proctitis, como resultado de mantener constantemente hacia el ámpula rectal. La sensibilidad rectal normal traduce integridad nerviosa local y regional (vías aferentes); los receptores se encuentran en la mucosa rectal y en los músculos elevadores que circundan el ano y el recto (10). Es una función que persiste aún después de proctectomía. La distensibilidad rectal adecuada denota integridad funcional del recto distal. Al llegar materia fecal al recto existe una relajación refleja del esfínter anal interno, lo que permite que esta materia tenga contacto con la mucosa rectal distal y hemorroidal proximal y en forma consciente e inconsciente el individuo pueda discernir si se trata de materia sólida, líquida o gaseosa (recordemos que incluso durante el sueño es posible expulsar exclusivamente gases); éste es el reflejo rectoanal inhibitorio que depende

de integridad neuromuscular intramural rectoanal; se encuentra ausente en casos de enfermedad de Hirschsprung. La capacidad de discernir entre un estado y otro de la materia fecal (sólido, líquido o gas) es la respuesta de muestreo y su pérdida trae como consecuencia evacuación inadvertida de heces líquidas o sólidas al expulsar "gases" del ámpula rectal. Simultáneamente a la presentación del reflejo rectoanal inhibitorio, existe otro reflejo, que es el reflejo rectoanal contráctil; éste cierra herméticamente el ano distal, impidiendo así el escape de materia fecal durante la fase de muestreo. El reflejo rectoanal contráctil está a cargo del esfínter anal externo, es un reflejo espinal bajo, requiere de integridad muscular y nerviosa y está presente aun en casos de sección medular. Puede estar disminuido o ausente cuando hay lesión de los nervios pudendos o en casos de neuropatía diabética, condicionando una incontinencia o fuga fecal durante la respuesta de muestreo. Si el momento de percibir el deseo de defecar no es socialmente conveniente para expulsar gases o evacuar, existirá una contracción voluntaria del anillo anorrectal que permitirá que la presión del recto disminuya y el deseo de evacuar cese. Ésta es la respuesta de acomodamiento y es la contracción del anillo anorrectal la que permite este tipo de continencia que es voluntaria. El anillo anorrectal es una estructura compuesta por el asa profunda del esfínter anal externo, el músculo puborrectal, y fibras del músculo longitudinal del recto y del esfínter interno. Su funcionamiento normal requiere de integridad anatómica y neurológica local, regional y central. El daño a cualquiera de estas estructuras traerá como consecuencia diferentes grados de incontinencia. Cuando existe lesión de la médula espinal, durante el "choque espinal" hay disminución importante del tono anal, provocando incontinencia total. Con el paso del tiempo es posible que esta estructura recupere el tono; sin embargo, la capacidad de contracción voluntaria en este caso está perdida. La zona de alta presión generada por el esfínter anal interno y externo es otro factor anatómico importante. El esfínter anal interno es responsable de la continencia involuntaria, mantiene cerrado el ano en todo momento. En condiciones normales, es responsable de 85% del tono en reposo del conducto anal; con distensión rectal constante este porcentaje cae a 65% y el esfínter externo mantiene esta diferencia por un lapso corto. El esfínter externo, a través de la estructura conocida como anillo anorrectal, es responsable de la continencia voluntaria. La lesión del esfínter interno tendrá como consecuencia diferentes grados de incontinencia. La lesión del anillo ano-

rrectal causará incontinencia total. Los músculos del piso pélvico desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la continencia; arriba y hacia adelante formando el ángulo anorrectal, constituido por los ejes del haz puborrectal y el eje del conducto anal. El músculo puborrectal es una unidad dinámica que constantemente se contrae ante el más mínimo cambio de presión intraabdominal, lo que permite que el ángulo anorrectal se cierre y no haya fuga de materia fecal. Esta estructura anatómica se ha considerado como importante en el mantenimiento de la continencia. La pérdida de estas relaciones normales se ha asociado a la existencia de incontinencia fecal. Por otro lado, los músculos del piso pélvico, incluyendo el puborrectal, se relajan y se pierde el ángulo anorrectal, permitiendo una evacuación satisfactoria. En algunos pacientes, el pujo intenso puede elongar los nervios pudendos, trayendo como consecuencia descenso de los músculos pélvicos y pérdida del ángulo anorrectal. Este tipo de patología se manifiesta por evacuaciones muy difíciles acompañadas de pujo intenso, que exacerba el descenso, el daño a los nervios pudendos y finalmente desencadena incontinencia por defecto anatómico y neurológico. Puede aparecer incontinencia fecal aun sin alteraciones del esfínter anal y de los músculos del piso pélvico. La impactación fecal con estreñimiento crónico grave puede ocasionar pérdida fecal. Cuando existe diarrea, un esfínter anal normal puede perder su capacidad para retener grandes volúmenes de heces acuosas.

ETIOLOGÍA

La incontinencia fecal es consecuencia de la alteración de uno o más de los mecanismos que normalmente aseguran la continencia; así, de acuerdo con su etiología, se puede clasificar en: idiopática, traumática, neurológica y congénita. El porcentaje exacto de incontinencia atribuible a cada una de estas causas se desconoce. Hace poco tiempo se denominaba como incontinencia fecal idiopática a aquella en que no era posible determinar alguna etiología específica. Los avances en el estudio de la fisiología anorrectal han demostrado que este tipo de incontinencia generalmente es secundaria a daño neurológico distal (11). Las lesiones traumáticas del complejo esfinteriano pueden ocurrir después de heridas con sección total o parcial del anillo anorrectal con o sin lesión nerviosa asociada. La introducción de cuerpos extraños al recto, coito anal o conductas sexuales anormales, son causa poco frecuente de lesiones de los músculos esfinterianos. Las lesiones iatrogénicas pueden ser causadas por una hemorroi-

dectomía mal realizada (12), con sección del esfínter anal interno, por una dilatación anal forzada (13) o por sección muscular mayor de la requerida en el tratamiento de la fisura anal (14). En la corrección de la fisura anal, principalmente si es compleja, se puede evitar si se preserva el anillo anorrectal; sin embargo, pueden aparecer defectos menores en la continencia fecal, no obstante pequeñas secciones de músculo esfintérico (15). Las lesiones secundarias a trauma obstétrico son las más frecuentes y pueden ocurrir después de trabajo de parto prolongado, aplicación de fórceps, desgarro perineal o por extensión de una episiotomía media (16). Esta última, por lo general, cicatriza bien y sin complicaciones posteriores al cierre primario. De aparecer infección o dehisencia de la reparación, la paciente puede sufrir incontinencia fecal inmediatamente o varios años después. Las causas neurogénicas pueden ser locales, espinales o cerebrales. En caso de mielomeningocele, se afecta la inervación sensorial y motora. Otros problemas, como accidente vascular, infección, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y de la médula espinal, pueden interferir con la sensibilidad normal o la función motora y provocar la incontinencia fecal. El abuso de laxantes y fármacos anticolinérgicos pueden llevar a lesión tóxica del plexo mientérico, provocando un esfínter laxo y un reflejo anormal de los nervios sacros. La demencia es una causa más de incontinencia. Las malformaciones congénitas, como ano imperforado, espina bífida, meningocele, agangliosis colónica, pueden asociarse a incontinencia fecal (17).

Una historia clínica específica y un examen basado en el entendimiento de la fisiología anorrectal nos darán un alto índice diagnóstico de la función esfintérica. Debe tenerse especial atención en las características de la incontinencia, particularmente a los mecanismos fisiopatológicos que la desencadenan; para ello, se han diseñado varios cuestionarios y con base en ello es posible planear la estrategia diagnóstica, la terapéutica y el éxito del tratamiento. Es importante conocer las características de las evacuaciones, su número al día, por semana y por mes, la presencia de evacuaciones diarreicas o de grandes escíbalos de consistencia dura, así como el uso de laxantes, ya que esto orientará al diagnóstico para conocer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Algunos sujetos con manchado fecal lo presentan más bien por falta de higiene y muchas veces asociado a lesiones anales dolorosas que impiden el aseo adecuado. Los pacientes con incontinencia a gases presentan generalmente una disminución del tono del esfínter anal interno que puede ser secun-

daria a cirugía previa o a prolапso rectal completo. La urgencia para evacuar con incontinencia en el camino hacia el sanitario señala una debilidad en la fuerza y tiempo de contracción del esfínter anal externo y el anillo anorrectal. Los pacientes con incontinencia a sólidos suelen presentar lesiones de denervación, con pérdida del ángulo anorrectal y descenso perineal, lo que traduce daño nervioso distal, como sucede en pacientes con partos prolongados o difíciles, pujo intenso y de larga duración o en sujetos con neuropatía diabética. Debe preguntarse si existe incontinencia urinaria, ya que ambos esfínteres comparten inervación de la vía nervio pudendo. Es importante determinar si la incontinencia fecal del paciente es una manifestación de enfermedad generalizada, alteración neurológica, o si se trata de un fenómeno local. Establecer si el paciente fue sometido previamente a cirugía anorrectal, anastomosis colorrectal o coloanal. En la inspección de la región ano perineal, a la simple separación glútea, podemos observar la presencia o no de materia fecal, deformidad del ano, cicatrices quirúrgicas previas, excoriaciones, ano patuloso (entreabierto) o atología anal que orientará al diagnóstico como prolапso hemorroidario, prolапso mucoso o prolапso rectal completo. El tacto rectal evaluará en forma subjetiva la integridad y fuerza de los esfínteres y del puborrectal. La anoscopia y rectosigmoidoscopia revelarán procesos inflamatorios o neoplásicos que contribuyan al problema del paciente. La naturaleza multifactorial de la incontinencia fecal requiere en la actualidad de un abordaje diagnóstico cuyo propósito es determinar con precisión cuál o cuáles de los componentes de la continencia se encuentran alterados, para lo que se dispone de una serie de estudios de fisiología anorrectal que serán de gran utilidad para este fin.

Manometría anorrectal: tiene su principal valor al poder cuantificar con objetividad y exactitud alteraciones sensoriales o de la distensibilidad rectal, permite conocer la longitud del esfínter anal, las presiones en reposo y durante el esfuerzo de los esfínteres anales interno y externo, y evaluar los reflejos rectoanal inhibitorio y el contráctil. En nuestro medio, es el arma diagnóstica más utilizada y permite inferir la presencia de daño nervioso intramural (ausencia del reflejo rectoanal inhibitorio) o nervioso distal (ausencia del reflejo recto-anal-contráctil) (18).

Ultrasonido endoanal: en años recientes, el ultrasonido endoanal ha demostrado ser muy útil en el estudio de la incontinencia fecal, ya que identifica claramente las estructuras musculares y sus lesiones. Es un procedimiento económico, relativamente

rápido, virtualmente indoloro y con el que se pueden obtener imágenes de los músculos esfínterianos. Su principal utilidad es en pacientes con incontinencia fecal secundarias a lesiones traumáticas o iatrogénicas (19).

Electromiografía: es un método diagnóstico importante que permite conocer la naturaleza de la disfunción neuromuscular; revela en dónde se localiza el problema nervioso: médula espinal, raíces nerviosas, nervios periféricos o si se trata de una enfermedad muscular. Es particularmente útil para determinar si hay lesión muscular y su grado o severidad en lesiones esfintéricas traumáticas y en malformaciones congénitas (20).

Estudios de conducción nerviosa: incluyen la latencia motora terminal de los nervios perineales y pudendos. Una latencia prolongada determina daño en estas estructuras nerviosas. Es el método idóneo para confirmar la presencia de daño nervioso distal y de gran importancia para determinar alteraciones neurológicas mínimas, ya que el resultado funcional de una reparación esfintérica es pobre cuando estas alteraciones existen (21).

Defecografía: el ángulo anorrectal es obtuso en pacientes con incontinencia; la defecografía demuestra el aumento de este ángulo, así como alteraciones en el descenso perineal, presencia de rectocele y prolапso rectal oculto. Es también un método que se utiliza frecuentemente en nuestro medio y permite inferir daño nervioso distal con descenso perineal mayor a 3 cm. Es relevante hacer énfasis en que este tipo de estudio debe relacionarse con la sintomatología del paciente, permitiendo de esta forma hacer deducciones lógicas sobre la fisiopatología de cada caso (22).

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico etiológico y entendiendo, dentro de lo posible, la fisiopatología de la incontinencia fecal, podremos seleccionar el tratamiento idóneo para cada caso.

Tratamiento médico

El tratamiento médico puede ser útil en casos de incontinencia fecal asociada a alteraciones en la fisiología de la defecación, en pacientes que demuestran integridad anatómica esfintérica y del piso pélvico. Es útil en casos de incontinencia parcial secundaria a disminución del tono del esfínter anal interno, en pacientes con alteraciones de la sensibilidad y/o distensibilidad rectal, en casos de descenso perineal y neuropatía pudenda, en algunos casos con daño neurológico, y debe formar parte del tratamiento integral del paciente con incontinencia fecal.

El tratamiento conservador comprende el manejo intestinal y la retroalimentación anal o biorretroalimentación. El manejo intestinal requiere tomar en cuenta el concepto de contenido-continente. El manejo médico incluye cambios en el hábito intestinal, medicamentos y medidas generales. La alimentación debe ser rica en fibra y eliminar los alimentos que favorezcan la diarrea. La simple acción de cambiar la consistencia de la materia fecal puede provocar continencia en aquellos pacientes con debilidad esfinteriana. En pacientes seleccionados, se puede lograr administrando por vía oral medicamentos como la codeína, loperamida, difenoxilato con atropina y, en algunos casos, formadores del bolo fecal. Recientemente se ha utilizado con éxito la amitriptilina en sujetos con incontinencia fecal idiopática (23).

Al lograr la normalización de las evacuaciones y la disminución de los gases intestinales, disminuirán en forma importante el grado y frecuencia de la incontinencia. En otros casos puede utilizarse una dieta similar, pero baja en fibra. En los pacientes con escape o escurrimiento de materia fecal, será necesario mantener vacía el ámpula rectal; esto lo podemos lograr mediante el uso de supositorios de glicerina o enemas evacuantes, aplicados, preferentemente, después de la evacuación. De esta manera, al mantener vacía el ámpula rectal, no habrá fuga, o bien, ésta será mínima. El mismo manejo se puede emplear en aquellos pacientes que presentan incontinencia paradójica, por rebosamiento o por falsa diarrea, ya que pueden mejorar la sensibilidad y distensibilidad rectal. Un tratamiento similar puede ofrecerse en pacientes con lesiones neurológicas (lesión espinal alta o baja); en estos casos es aconsejable, cuando es posible, aprovechar el reflejo gastrocólico y aplicar los enemas antes del desayuno o después de éste, en un intento de restablecer un hábito defecatorio que permita a este grupo de pacientes un vaciamiento colónico una vez al día, o cada dos días. Estos pacientes no responden a tratamiento quirúrgico ni medicamentoso, pero pueden beneficiarse con manejo intestinal y con ciertas técnicas de estimulación y retroalimentación esfintérica. Al manejo intestinal debe agregarse la realización de ejercicios de contracción esfinteriana, con el objeto de aumentar la fuerza y el tiempo de contracción del esfínter externo y elevadores del ano. Ciertos pacientes no tienen la capacidad de contraer voluntariamente el esfínter anal externo o no distinguen entre la contracción glútea y anal; en estos casos debe continuarse con el tratamiento conservador mediante técnicas que enseñarán al paciente a contraer efectivamente los músculos anales

y, cuando esto no sea posible, realizar contracciones mediante estímulos eléctricos. La retroalimentación biológica, también conocida como *biorretroalimentación*, consiste básicamente en enseñar al paciente a contraer en forma eficaz el esfínter externo y el anillo anorrectal; en consecuencia, mejora la fuerza y la duración de la contracción anal, la coordinación esfintérica asociada a la distensión rectal y logra mejorar la sensibilidad rectal. La información se debe dar al paciente de forma instantánea a través de medios visuales o auditivos para que pueda intentar modificar el control de estas funciones (24). La retroalimentación es una técnica laboriosa que carece de efectos secundarios, pero que precisa de un alto nivel de motivación y colaboración por parte del paciente. Otro tipo de retroalimentación con electroestimulación transanal permite una contracción eficaz del esfínter anal externo y se ha usado para todo tipo de incontinencia. Ha demostrado porcentajes de mejoría prometedores. Su relevancia en el manejo de incontinencia fecal se extiende, además, como complemento de distintos tipos de reconstrucción esfintérica.

Tratamiento quirúrgico

Al haber sobrepasado las posibilidades del tratamiento conservador, algunos pacientes serán candidatos a tratamiento quirúrgico. Esto representa un problema complejo por la diversidad de causas de este padecimiento y, en ocasiones, un verdadero reto quirúrgico. No obstante que el primer procedimiento de rafia esfintérica en la literatura data de hace más de cien años, los procedimientos quirúrgicos para corrección de incontinencia no son comunes en la práctica general y las series publicadas a este respecto relatan su experiencia en grupos de pacientes reunidos a lo largo de muchos años. En especial, el grupo de pacientes afectados por patología neurológica o degenerativa siguen presentando auténticos retos para la reparación quirúrgica de la incontinencia fecal. Desde la descripción en 1882 de la reparación del esfínter anal por laceración anorrectal, mucho se ha descrito en técnicas similares a ésta, incluyendo sutura de los esfínteres lesionados. La esfinteroplastía descrita por Fang (25) demuestra resultados buenos a excelentes en la mayoría de los pacientes que presentan una masa residual muscular adecuada, y en quienes los siguientes factores deben tomarse en cuenta para asegurar un resultado exitoso: a) debe existir integridad neuromuscular y contracción voluntaria clínicamente detectable; b) si ha fallado la reparación primaria, debe esperarse un mínimo de tres meses antes de intentar

una segunda esfinteroplastía; c) no debe resecharse el tejido cicatricial de los músculos dañados; d) no deben separarse el esfínter interno y externo, y f) no es necesaria una colostomía protectora. Los resultados de esta técnica se han reportado como buenos a excelentes en más de 90% de los casos. Otros autores recomiendan la plicatura anterior, en lugar de la reparación directa de los esfínteres dañados, con o sin levatorplastia. En el primer caso, la cirugía incluye la disección hasta el septum rectovaginal con plicaturas seriadas de los elevadores mediales, puborrectal y esfínter externo superficial y profundo; mientras que en el segundo caso, se trata de una cirugía menos extensa que incluye sólo la plicatura del músculo perineal transverso superficial y el esfínter externo superficial. Se han obtenido resultados satisfactorios hasta en 94% con la primera técnica y 41% con la segunda.

El implante de un cuerpo extraño, ya sea de alambre, teflón o silastic, imitando la operación de Thiersch, descrita originalmente para el manejo del prolusión rectal completo, no ha dado a largo plazo los resultados que se esperaban. Esta cirugía fue recomendada por Gabriel en 1948 (26) y se basa en estrechar el anillo anal para constituir una barrera elástica para el paso del contenido rectal, pero no tiene ninguna acción sobre el control voluntario y el mantenimiento de la continencia. Por su alto índice de complicaciones, en la actualidad su utilización es muy limitada, pero puede estar indicada en ancianos, pacientes con una lesión esfintérica que no puede reconstruirse, en intentos fallidos de reparación y en defectos neurológicos primarios. El injerto libre de músculo, el trasplante de glúteo(s) mayor(es) o la(s) transposición(es) muscular(es) (27) tienen su indicación en pacientes que requieren de un esfínter suplementario, y están reservados para situaciones en que el trauma masivo o la infección perineal han destruido el mecanismo esfintérico. También pueden estar indicados en pacientes con daño neuromuscular extenso, enfermedades neuromusculares o deformidades congénitas. La graciloplastia fue descrita por primera vez en 1952 por Pickrell y colaboradores, y es la sustitución de la musculatura anal por el(los) músculo(s) gracilis. El músculo gracilis se localiza en la cara interna del muslo, es un músculo auxiliar y su contracción sirve para la flexión, rotación y aducción de la parte alta del muslo. El remover el músculo gracilis no impacta en la función de la locomoción. La técnica se basa en movilizar al músculo gracilis en su inserción tendinosa, respetando el paquete neurovascular; se coloca alrededor del ano, en cualquiera de sus variantes

(gamma, alfa o épsilon) y se inserta en la tuberosidad opuesta del isquiún o al cóccix. Esta técnica se recomienda en pacientes jóvenes con malformaciones congénitas, trauma masivo o en pacientes que han sufrido infecciones severas en el perineo con pérdida de la función esfinteriana. Para obtener mejores resultados, algunas instituciones recomiendan la estimulación nerviosa; a esto se le llama graciloplastia dinámica (28). Recientemente se han utilizado la estimulación de los nervios sacros y la aplicación de la radiofrecuencia. La estimulación de los nervios sacros está basada en la colocación de unos electrodos en S3. Los electrodos se conectan a un estimulador implantado en la pared anterior del abdomen por unos cables subcutáneos (29). Respecto de la radiofrecuencia, existen tres posibles mecanismos que pueden explicar el efecto terapéutico observado con la energía enviada en el manejo de la incontinencia fecal. El primero es calentar el tejido hasta 65°C, lo que resulta en una contracción lineal, desde su longitud inicial entre 25 a 33% de las proteínas de la colágena, dando por resultado encogimiento del tejido. A continuación como un proceso natural de curación, en el sitio de la cicatrización se sustituye el tejido por fibroblastos y colágena y posteriormente es remodelado en un periodo de 12 meses. El efecto de encogimiento del tejido es similar a lo observado en el tratamiento para eliminar los ronquidos, en la apnea obstructiva del sueño y en la hiperplasia prostática benigna. Este efecto reduce la distensibilidad del recto, como se describe con el uso de radiofrecuencia para el tratamiento del refluo gastroesofágico. El cambio de la capacidad de distensibilidad del recto puede tener un efecto de barrera del esfínter anal sin aumentar la presión basal. Un segundo mecanismo terapéutico aplicado en la porción superior del conducto anal, incluyendo la zona de transición, reduce el volumen de distensión rectal, confirmada en la manometría anorrectal. Los sujetos son capaces de percibir la distensión inicial en volúmenes bajos y también son capaces de tolerar mucho más volúmenes de distensión rectal; da por resultado una sensación temprana; con ello, se puede evitar el evento de la incontinencia fecal, permitiendo que el paciente tenga tiempo suficiente para acudir al sanitario. Un tercer mecanismo puede estar relacionado con la alteración del reflejo de muesca, si éste existe como está descrito que contribuye en algunos pacientes con incontinencia fecal, entonces la radiofrecuencia puede alterar el patrón de muestra y reducir los síntomas de la incontinencia fecal, a pesar de que el reflejo rectoanal inhibitorio esté intacto en todos los pacientes (30). En años recientes

se ha intentado la inserción de un esfínter artificial (55) que incluye artefactos electrónicos. Los precursores de estos procedimientos informan diferentes grados de éxito. Sin embargo, en la actualidad, la comunidad quirúrgica y los pacientes sometidos a estas técnicas no se encuentran totalmente satisfechos con sus resultados (31). Como último recurso en pacientes con incontinencia fecal grave en los que no ha sido posible su manejo con medicamentos, dieta o cualquiera de las variantes quirúrgicas ya expuestas, puede ser necesaria la creación de una colostomía.

PROLAPSO RECTAL

Introducción

Es un padecimiento raro, propio de los extremos de la vida, que afecta generalmente a personas de la tercera edad, aunque puede presentarse en cualquier época de la vida (32-34). Afecta en mayor proporción a las mujeres con relación 6:1 (35), sin que se haya demostrado que la multiparidad sea un factor desencadenante (36).

Definición y clasificación

El prolusión rectal es la salida al exterior de una o todas las capas del recto a través del ano (1). Se clasifica en parcial y completo.

En el prolusión parcial o mucoso únicamente se exterioriza la mucosa rectal inferior (32-37).

El prolusión rectal completo comprende a todas las capas del recto y se clasifica en grados:

- Prolusión rectal completo de primer grado (externo): la pared del conducto anal constituye la capa externa del prolusión y forma un ángulo recto entre la piel perianal y la masa exteriorizada; este tipo de prolusión no contiene peritoneo.
- Prolusión rectal completo de segundo grado (externo): el conducto anal se mantiene en su posición original; la mucosa rectal es la pared externa del prolusión y la más profunda el peritoneo; en este tipo de prolusión rectal se forma una cavidad o saco, donde comúnmente están contenidas asas de intestino delgado. Es el tipo más común.
- Prolusión completo de tercer grado (oculto o intususcepción): es un prolusión oculto producido por la invaginación del recto superior y del sigma distal en la luz del recto (32). Es el más raro (figura 1).

En este capítulo trataré básicamente el prolusión rectal completo en el adulto.

Etiología

El prolusión rectal se conoce desde la antigüedad y fue descrita en el Papiro de Ebers en el año 1500 a. C (38); Hipócrates utilizó diversas modalidades terapéuticas para tratar dicho padecimiento; Andrés Vesalio sugirió que el mecanismo desencadenante del prolusión rectal era una debilidad de los músculos elevadores del ano y de los esfínteres anales. Esta entidad fue una de las primeras patologías reconocidas por la profesión médica que requirieron tratamiento quirúrgico, más de 130 procedimientos han sido descritos para el manejo del prolusión rectal y a pesar de ello, varios de los aspectos fisiológicos, anatómicos y de abordaje quirúrgico continúan siendo motivo de controversia. Existen dos teorías que tratan de explicar el desarrollo del prolusión rectal. La primera fue propuesta en 1912 por Moschowitz (32-34), quien la consideró como una hernia por deslizamiento que hace protrusión a través de un defecto en el piso pélvico. La secuencia de acontecimientos que la explican se inicia con un punto débil en la aponeurosis pélvica, probablemente de origen congénito. La presión que ejercen hacia abajo las asas de intestino delgado alojadas en el fondo de saco recto vesical o recto uterino, lo va haciendo más y más profundo; el peritoneo, que a este nivel está firmemente adherido a la cara anterior del recto, tiende a proyectar esta pared hacia la cavidad del mismo órgano y va exagerando el defecto del piso pélvico; los elevadores del ano, normalmente unidos adelante del recto por algunas fibras, empiezan a separarse y producen una abertura central prerrectal, que paulatinamente aumenta de tamaño y llega a ser suficiente para permitir el paso del recto a través de ella. Los ligamentos laterales del recto se estiran y adelgazan hasta no representar medio alguno de sostén. La adherencia del recto al sacro va perdiéndose y se separa de éste; llega al momento en que el recto pierde total o casi totalmente sus medios normales de fijación y se hace un órgano sumamente móvil. La pared anterior, impulsada por la masa intestinal contenida en el fondo de saco peritoneal, se invagina en la cavidad del recto y termina por salir a través del ano. Se constituye de este modo la hernia por deslizamiento; el peritoneo representa el saco herniario, las asas intestinales el contenido y el espacio producido por la separación de los elevadores del ano, el orificio herniario. Mientras sucede esto, el recto pierde sus angulaciones y se hace un tubo efectivamente recto, que está sujeto a una fuerza dirigida verticalmente hacia el exterior, que no encuentra resistencia por parte de los elevadores y el sacro, como sucede normalmente. En los casos de larga evolución, el paso frecuente del recto

a través de ano estira y alarga las fibras musculares del esfínter anal externo e interno, que ya funcionalmente lesionadas, acaban por dañarse. El mesenterio del intestino delgado aumenta su longitud, en la medida en que el fondo de saco se profundiza y se exterioriza con el recto; en los grandes prolapsos, la presencia de asas de intestino delgado en la masa exteriorizada es fácilmente demostrable; el intento de reducción del recto provoca borborigmos y, si se percute, se encuentra timpánico.

Esta teoría está clínicamente sustentada por la localización de la luz rectal en posición posterior y la presencia anterior de asas de intestino delgado en el saco herniario del prolapo (32).

La segunda teoría fue propuesta por Broden y Snellman (39), ellos estudiaron el prolapo rectal mediante cine defecografía y demostraron dos tipos de prolapo rectal: el primero es similar a lo que propuso Moschcowitz; el segundo tipo de prolapo rectal era el resultado de la invaginación circunferencial del recto superior o sigmoides distal dentro de la luz rectal a una distancia de 6 a 8 cm del ano; con el paso del tiempo y con el esfuerzo para defecar, el prolapo se extiende hacia abajo a través del recto y más allá del ano.

Lo que sí es bien conocido son las diversas anomalías anatómicas y funcionales asociadas al prolapo rectal completo, pero se ignora si tienen valor etiológico o son únicamente su consecuencia.

Anomalías anatómicas

En su mayoría son apreciables al practicar una laparotomía para abordar el padecimiento por vía abdominal y son: 1) fondo de saco rectovesical o rectovaginal anormalmente profundo; 2) pared rectal engrosada y recto de mayor tamaño; 3) el recto suele estar separado de la concavidad del sacro, a lo que sólo está adherido por tejido areolar flojo; esta separación le confiere una gran movilidad y una posición casi vertical que, con el sigmoides, constituye un tubo recto; 4) los ligamentos laterales del recto se encuentran alargados y adelgazados; 5) redundancia del colon sigmoides; 6) laxitud, atrofia y separación de los músculos elevadores del ano en la línea media; 7) laxitud del piso pélvico; 8) presencia de rectocele; 9) debilidad y atrofia de los esfínteres anales, y 10) ano patuloso (figura 2).

Anomalías funcionales

Los trastornos funcionales se traducen por alteraciones en el mecanismo normal de la defecación. La sensibilidad de la mucosa rectal está disminuida y precisa de un bolo fecal de mayor volumen que el

normal para producir la presión adecuada que despierte una contracción, y por tanto, reflejo de la defecación. Normalmente, un volumen moderado entre 200 a 250 cc, ejerce una presión de 20 a 40 mm de Hg en la pared rectal, que basta para producir contracción y sensación; en el prolapo rectal, el reflejo de la defecación no se despierta si el contenido del órgano no aumenta lo necesario para producir una presión de 60 a 80 mm de Hg. Debido a que el reflejo es menos definido, el esfuerzo por defecar no siempre se realiza en el momento oportuno; con el tiempo, la deficiencia en la sensación del deseo de defecar demanda más y más volumen para despertar una respuesta sensorial; la sobre distensión causa una respuesta rectal menor satisfactoria, y aunque la adaptación plástica es normal, la frecuencia negativa a satisfacer el deseo de defecar termina por producir estreñimiento. No se puede asegurar que éste sea el mecanismo por el que disminuye la sensación en el prolapo rectal completo, pero a menudo existe una historia de estreñimiento, con evacuaciones frecuentes e incompletas, que no proporcionan satisfacción al enfermo.

La distensión rectal causa relajación del esfínter anal interno; si la distensión se prolonga, la relajación de este músculo también se prolonga. La contracción del esfínter anal externo es voluntario, pero sólo es posible por corto tiempo, que generalmente no excede de un minuto; transcurrido este lapso, el músculo se fatiga. Estas circunstancias terminan por hacer incompetente el aparato esfinteriano; con frecuencia, el ano de estos enfermos se abre espontáneamente y son incapaces de cerrarlo de manera voluntaria.

Cuadro clínico

Los síntomas dependen del tipo y el grado de prolapo. El síntoma cardinal en el prolapo rectal completo es la protrusión del recto a través del ano, rara vez mayor a 15 cm. La mucosa del recto puede estar edematosa y frágil con pequeñas úlceras, pero siempre es posible reducir el prolapo, a menos de que esté estrangulado. La presencia de moco y sangre es común. Excepcionalmente puede producirse un prolapo en forma súbita y por primera vez en una persona que nunca lo ha padecido.

El recto prolapsado se observa como una tumación cubierta por mucosa surcada por pliegues transversales y concéntricos alrededor del orificio que señala la luz intestinal; si hay edema y el recto exteriorizado contiene asas de intestino delgado se borran los pliegues. La mucosa puede tener aspecto normal o ser congestiva y edematosas; en casos cró-

nicos, o en rectos que han permanecido exteriorizados durante varios días, la mucosa está desplumada, opaca, granulosa y acartonada.

El prolapo oculto o interno puede producir síntomas como estreñimiento y tenesmo rectal, lo que puede desencadenar grandes esfuerzos para evacuar y sensación de evacuación incompleta, lo que obliga a mayor esfuerzo aún y puede propiciar el prolapo rectal completo.

Dependiendo de la edad del paciente, el prolapo se asocia a incontinencia fecal en 20 a 100% de los casos (40). Estos enfermos tienen un piso pélvico débil con disminución del tono del esfínter anal externo (33, 40, 41). A veces, es la incontinencia y el manchado constante de la ropa interior, con moco, materia fecal y sangre, lo que ocasiona la visita médica y es necesario interrogar intencionadamente las características del prolapo. La incontinencia fecal asociada a prolapo rectal requiere de una evaluación cuidadosa y objetiva para seleccionar la mejor opción terapéutica.

El estreñimiento es también una anomalía común y se reporta hasta en 67% de los casos (40). Al interrogatorio, una larga historia de estreñimiento precede, muchas veces, a la aparición del prolapo (42-44).

En algunas pacientes, el prolapo puede acompañarse de prolapo uterino (45).

Diagnóstico

El diagnóstico se hace mediante la inspección del perineo y pidiendo al paciente que puje. Si el recto no se exterioriza es necesario que el paciente pase al baño y puje en posición de cuclillas; en estos casos la privacidad ayuda mucho. Cabe mencionar que es indispensable observar el prolapo rectal.

La exploración proctológica completa debe investigar intencionalmente ciertos datos importantes. En la inspección de la región ano perineal debemos observar si existe ano patuloso (entreabierto), descenso del piso pélvico, rectocele o prolapo uterino; buscar la presencia del reflejo ano cutáneo, entre otros procedimientos. Todos estos datos darán una idea del estado neurológico del piso pélvico y del ano y serán una guía para decidir el protocolo de estudio y muy probablemente el plan terapéutico.

En la inspección de la piel perianal se pueden identificar huellas de rascado reciente por prurito anal secundario a secreción crónica de moco, a la presencia de materia fecal o por maniobras de limpieza excesiva. A continuación se somete al paciente a pruebas de sensibilidad cutánea con estimulación mediante instrumentos puntiagudos y romos. El tac-

to rectal abarca la palpación en reposo del esfínter anal interno y durante la contracción voluntaria del esfínter anal externo y de los elevadores del ano, además de investigar la posible existencia de un rectocele. La rectosigmoidoscopia rígida o flexible nos permite descartar daño orgánico: úlceras, estenosis, procesos inflamatorios o neoplasias. En algunos casos, el eritema de los 8 a 10 cm distales del recto y la presencia de una úlcera rectal solitaria indicarán un signo temprano de prolapo rectal oculto.

Complicaciones

La principal complicación en el prolapo rectal es la dificultad para reducirlo, lo cual puede llevar a una estrangulación (3). Entre más tiempo esté exteriorizado, más difícil será su reducción. Algunos casos requerirán reducción bajo anestesia (32).

La hemorragia, estrangulación, gangrena y ruptura del prolapo rectal son complicaciones excepcionales y todas requieren de tratamiento quirúrgico de urgencia (36).

Laboratorio y gabinete

A pesar de que existen pruebas que pueden ser útiles, son en realidad de poco valor para el manejo del paciente; proporcionan información en el campo de la fisiopatología y son utilizadas con propósitos de investigación. Aun así se mencionarán a continuación las principales, haciendo un breve comentario de su utilidad.

Colon por enema y colonoscopia: en todo paciente con prolapo rectal debe estudiarse el colon completo para descartar la asociación con otras patologías, en especial con lesiones benignas o malignas.

Defecografía: debe solicitarse para todo paciente en quien se sospecha prolapo rectal interno. Es útil para demostrar la presencia de rectocele, descenso del piso pélvico, anismo, enterocele, sigmoidocele, entre otros. En los pacientes con prolapo rectal, el ángulo anorrectal es casi siempre obtuso, especialmente en aquellos que presentan incontinencia fecal (41, 42).

Manometría anorrectal: este estudio demuestra alteraciones específicas en pacientes con prolapo rectal: a) disminución del tono del esfínter anal interno y del tono del esfínter anal externo; b) disminución del tono anal en reposo, y c) sensibilidad rectal disminuida (41, 46, 47).

Electromiografía y latencia motora terminal de los nervios pudendos: los estudios de conducción nerviosa indican que la lesión del nervio pudendo puede ser la responsable de la incontinencia pre y postoperatoria (48). La investigación de la actividad

bioeléctrica a través de la electromiografía es utilizada en los enfermos con prolapo rectal e incontinencia fecal para evaluar la función del esfínter anal externo y el haz puborrectal mediante la inserción de un electrodo aguja concéntrico en cada uno de estos músculos. Es también posible evaluar el tiempo de conducción y latencia motora terminal de los nervios pudendos mediante su estimulación por vía transrectal con el electrodo de St. Mark's. La evaluación neurofisiológica del piso pélvico es de utilidad para determinar la presencia de neuropatías secundaria a denervación de la vía pudenda. Para algunos autores, esta última determinación tiene valor predictivo del resultado de la incontinencia fecal posterior al tratamiento quirúrgico (18).

Ultrasonido endoanal: puede demostrar asimetría o engrosamiento del esfínter anal interno y de la submucosa; el hecho de demostrar un defecto esfintérico puede ser de utilidad si se ha considerado una reconstrucción esfintérica.

Tratamiento

El tratamiento del prolapo rectal es quirúrgico. Las limitaciones que impone el conocimiento incompleto de su etiopatogenia y las numerosas técnicas quirúrgicas que se han puesto en práctica constituyen la mejor prueba de que el tratamiento quirúrgico está lejos de ser satisfactorio. La técnica quirúrgica más adecuada implica la restauración de la anatomía normal del recto y estructuras pélvicas afectadas en el mayor grado posible.

Existen dos abordajes para la corrección quirúrgica del prolapo rectal: abdominal o perineal.

La elección del procedimiento dependerá del estado general del paciente, la edad, presencia de otras condiciones comórbidas, grado de estreñimiento, presencia de incontinencia fecal, sigmoides redundante, rectocele, sigmoidocele, enterocele o prolapo uterino.

Las reparaciones efectuadas por vía abdominal permiten restaurar la anatomía normal, así como solucionar otras enfermedades asociadas, como rectocele, enterocele y cistocèle. En general, las reparaciones abdominales tienen una baja recurrencia y una mejoría notable de la continencia, pero los resultados en cuanto al estreñimiento son muy dispares. Sin embargo, la morbilidad temprana es baja (50, 51).

Las técnicas por vía abdominal son rectopexia, resección y combinada.

SÍNDROME DE DEFECACIÓN OBSTRUCTIVA

El síndrome de defecación obstructiva (SDO) se define como contracción paradójica o relajación inadecuada de los músculos del piso pélvico durante el intento de defecar, acompañado de síntomas como esfuerzo excesivo, evacuación incompleta o fragmentada. Otros pacientes lo refieren como la propulsión inadecuada durante el intento de la defecación, acompañado de la necesidad de apretar el perineal o la extracción digital de las heces, que se asocia a tenesmo, urgencia y pesadez pélvica (52).

El prolapo de los órganos pélvicos se caracteriza por el descenso del útero, cúpula vagina, vejiga o intestino en el interior de la vagina o incluso más allá de su apertura. Esta condición no causa mortalidad, pero puede tener un gran impacto sobre la calidad de vida. En general, predomina en el sexo femenino, entre grupos etarios que van de los 20 a los 35 años, y de los 60 a los 80 años, y puede llegar a afectar a más de 50% de las mujeres que han tenido partos por vía vaginal.

El tabique rectovaginal está formado por una estructura fuerte y fibrosa denominada fascia de Denonvilliers que se extiende desde las estructuras de soporte ligamentoso del útero y parte alta de la vagina hasta el cuerpo perineal (53, 54).

Esta estructura participa en la defecación, preveniendo la herniación o prolapo del recto hacia la vagina. En las pacientes con antecedentes de multiparidad, partos prolongados o distóxicos y que no han realizado rehabilitación perineal, esta fascia se debilita de forma progresiva, ocasionando una distensión de los haces laterales del músculo puborrectal (55). Simultáneamente, se va perdiendo su fuerte estructura, lo que provoca que durante la fase de llenado y de vaciamiento rectal, la pared anterior se distienda al máximo, sin tener el soporte suficiente que proporciona la fascia de Denonvilliers. Los esfuerzos defecatorios van progresivamente distensionando y debilitando la fascia, ocasionando prolapo y dificultad para evacuar. La etiología del prolapo de órganos pélvicos es compleja y multifactorial, y los principales factores de riesgo son el parto por vía vaginal, la edad avanzada y la obesidad.

El rectocele se puede definir como una herniación en una debilidad central en el tejido de la pared vaginal posterior. El diagnóstico de rectocele por medio de la cinedefecografía es sencillo. La profundidad de un rectocele se mide desde el borde anterior del conducto anal hasta el borde anterior del rectocele. Una distancia menor a 2 cm se clasifica como pequeña;

de 2 a 4 cm moderada, y mayor a 4 cm, grande. La presencia de un pequeño rectocele es esencialmente un hallazgo normal en muchas mujeres.

Los síntomas son muy variables dependiendo el grado de la enfermedad, en ocasiones las molestias son mínimas, en otros casos origina dolor rectal o vaginal, sensación de peso en los genitales, dificultad para la defecación, evacuación incompleta, tenesmo y dispareunia.

En los casos leves o moderados en que el daño es menor, el tratamiento será ejercicios pélvicos indicados y monitoreados por terapeutas de piso pélvico, dieta rica en fibra, líquidos suficientes y baja de peso, si corresponde. Otras pacientes mejoran su calidad de vida con la introducción intravaginal de pesarios. El soporte que otorga el pesario recoloca y fija en su sitio al recto que ha descendido, liberando de presión y facilitando la irrigación sanguínea y la oxigenación de los tejidos. Por último, algunos casos moderados y severos deben ser manejados con cirugía.

Hay múltiples opciones terapéuticas y varias alternativas de abordaje quirúrgico, como puede ser por vía transanal, trasperineal, transvaginal o abdominal, con o sin malla, o la utilización de engrapadoras (56-58).

Un punto destacado de la vía perineal transvaginal frente a la vía transanal y perineal es el hecho de que dichos abordajes sólo contemplan la rectificación del rectocele sin tratar la pared vaginal posterior, quedando de esta forma una redundancia vaginal que ocasiona a la paciente molestias importantes y la posibilidad de necesitar posteriormente una intervención de colpectomía posterior.

La evidencia científica publicada tras la comunicación de seguridad de la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2011 no aporta datos que refuten las recomendaciones realizadas por este or-

ganismo en relación con el mayor riesgo que conlleva la utilización de mallas transvaginales comparado con otras opciones quirúrgicas en el tratamiento del prolapo de los órganos pélvicos (59).

Antes de la intervención, se debe informar de forma detallada a la paciente sobre los efectos adversos asociados a la reparación quirúrgica, ya sea utilizando engrapadoras o el empleo de mallas transvaginales. Para las engrapadoras, la posibilidad de formar una fistula rectovaginal, proctalgia rebelde a tratamiento médico y urgencia o incontinencia fecal secundaria. Con la utilización de mallas se puede producir erosión de la vagina, dolor o dispareunia; así como la elevada probabilidad de una reintervención quirúrgica, pudiendo persistir las secuelas incluso después de la extracción de la malla.

El enterocele es la herniación del peritoneo entre el recto y la vagina, permitiendo la migración del intestino delgado hacia el fondo de la pelvis menor. Suele producirse como consecuencia de las alteraciones estructurales en el soporte ligamentoso vaginal o del piso pélvico. Habitualmente, aparece de forma secundaria a una hysterectomía. En su estadio más avanzado puede aparecer como una masa que se exterioriza a través del introito vaginal aumentando con los esfuerzos o con la bipedestación. El diagnóstico de un enterocele sólo es posible si se administra medio de contraste oral antes de la cinedefecograma. La hernia del sigma en el espacio rectogenital, llamado sigmoidocele, es significativamente menos común que un enterocele, aunque los síntomas pueden ser más severos. El diagnóstico se realiza cuando el sigma está lleno de bario o materia fecal, localizado anterior al recto.

El tratamiento para el sigmoidocele o enterocele es quirúrgico por vía abdominal, mediante la resección del saco peritoneal con o sin la reparación protésica del espacio rectovaginal (60).

Figura 1. Tipos de prolapso. A) Parcial o mucoso. B) Completo de primer grado. C) Completo de segundo grado. D) Completo de tercer grado.

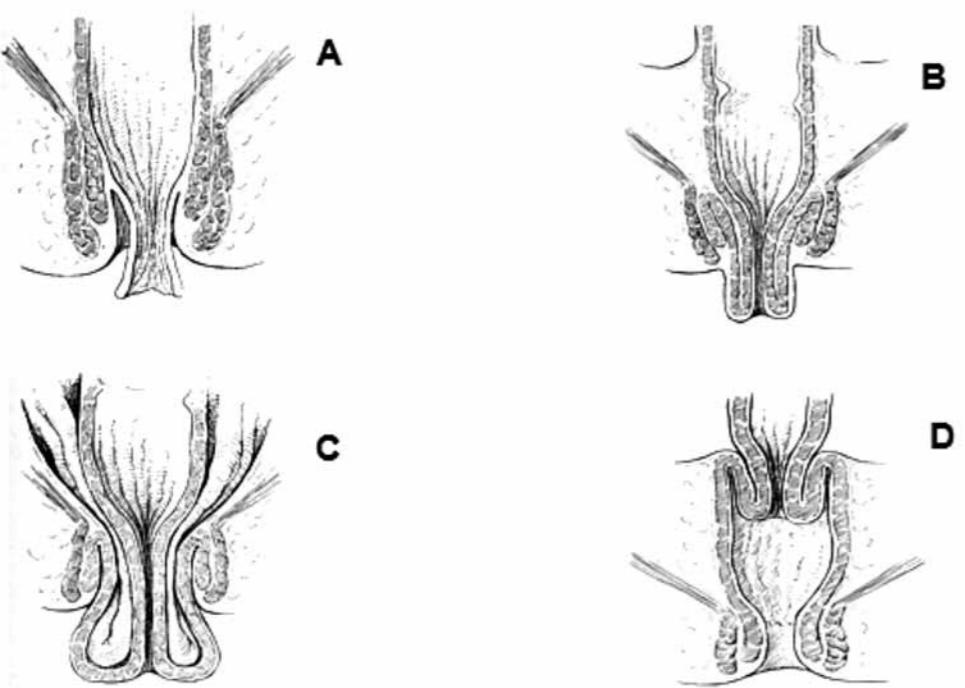
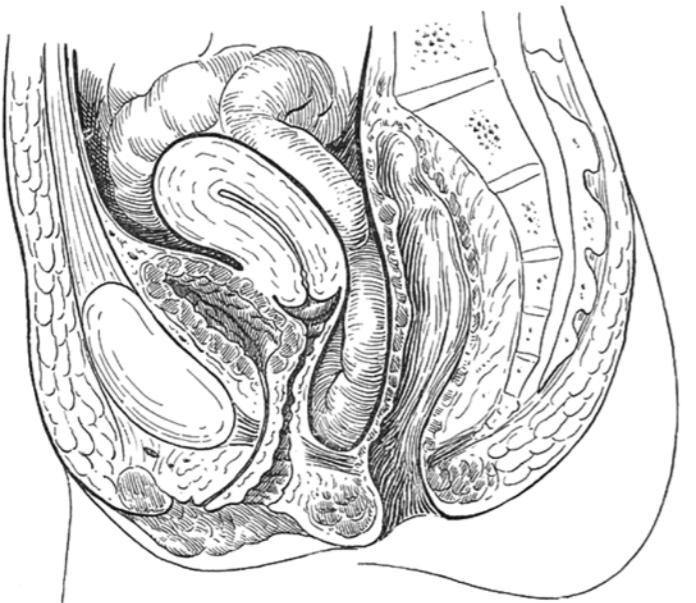


Figura 2. Anomalías anatómicas. El recto ha perdido su curvatura, se ha alejado del sacro, ano patuloso, el fondo de sacro recto-uterino es sumamente profundo y contiene asas de intestino delgado.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avendaño EO. Proctología. México, DF: Impresiones Modernas, 1968: 96-102.
2. Eypasch E, Williams JI, Wood Dauphinee S, et al. Gastrointestinal quality of life index: Development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 1995;82:216-222.
3. Rothbarth J, Bemelman WA, Wilhelmus JH, et al. What is the impact of fecal incontinence on quality of life? *Dis Colon Rectum* 2001; 44:67-71.
4. Thomas TM, Egan M, Walgrave A, Meade TW. The prevalence of fecal and double incontinence. *Community Med* 1984; 6:216-220.
5. Nelson R, Norton N, Cautley E, Furner S. Community-based prevalence of anal incontinence. *JAMA* 1995; 274:559.
6. Pescatori M, Anastasio G, Bottini C, Mentasi AA. New grading and scoring for anal incontinence. Evaluation of 335 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:724-726.
7. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:77-97.
8. Duthie HL, Gairns FW. Sensory nerve endings and sensation in the anal region of man. *Br J Surg* 1960; 47:585.
9. Henry MM, Swash M. Coloproctology and the pelvic floor. Oxford: Butterworth Heinemann Ltd. Linacre House, Jordan Hill, 1992:257-297.
10. Kiesewetter WB, Nixon HH. Imperforate anus: Its surgical anatomy. *J Pediatr Surg* 1967; 2:60.
11. Womack NR, Morrison JF, Williams NS. The role of pelvic floor denervation in the etiology of idiopathic faecal incontinence. *Br J Surg* 1986;73:404-407.
12. Roa AM, Bartolo DC, Vallacott KD, et al. Submucosal versus excisional hemorrhoidectomy: A comparison of anal sensation, anal sphincter manometry and postoperative pain and function. *Br J Surg* 1987; 74:948-951.
13. Snooks SJ, Henry MM, Swash M. Faecal incontinence after anal dilatation. *Br J Surg* 1984; 71:617-618.
14. Hardy KJ. Internal sphincterotomy: An appraisal with special reference to sequelae. *Br J Surg* 1967; 54:30.
15. Sainio P. A manometric study of anorectal functions after surgery for anal fistula, with special reference to incontinence. *Acta Chir Scand* 1985; 151:695-700.
16. Sultan AH, Kamm MA, Bartram CI, Hudson CN. Anal sphincter trauma during instrumental delivery. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 43:263-270.
17. Welbourn H. Spina bifida children attending ordinary schools. *Br J Surg* 1975; 1:142-145.
18. Enk P, Kuhlbusch R, Lubke H, et al. Age and sex and anorectal manometry in incontinence. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:1026-1030.
19. Falk PM, Blatchford GJ, Cali RL, et al. Transanal ultrasound and manometry in the evaluation of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:468-472.
20. Law PJ, Kamm MA, Bartram CI. A comparison between electromyography and anal endosonography in mapping external anal sphincter defects. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:370-373.
21. Tetzschner T, Sorensen M, Jonsson L, et al. Delivery and pudendal nerve function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:324-331.
22. Kuijpers HC, Strijk SP. Diagnosis of disturbances of continence and defecation. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:658.
23. Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD. Double-blind crossover study comparing loperamide, codeine and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1980; 79:1272-1275.
24. Díaz-Rubio M. Trastornos motores del aparato digestivo. México: Médica Panamericana, 1996:199-214.
25. Fang DT, Nivatvongs S, Herman et al. Overlapping sphincteroplasty for acquired anal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:720-722.
26. Gabriel JC. Principles and practice of rectal surgery. 3rd ed. London: HK Lewis, 1948.
27. Devesa JM, Vicente E, Enriquez JM, et al. Total fecal incontinence: A new method of gluteus maximum transposition. Preliminary results and report of previous experience with similar procedures. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:339.
28. Baeten CG, Bailey HR, Belliveau P, et al. Safety and efficacy of dynamic graciloplasty for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:743-751.

29. Vaizey JC, Kamm AM, Roy JA. Double-Blind Crossover Study of Sacral Nerve Stimulation for Fecal Incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000;43:298-302.
30. Takahashi T, Garcia-Osogobio S, Valdovinos MA, et al. Radiofrequency energy delivery to the anal canal for the treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:915-922.
31. Spencer M, Wong W, Congilos S, et al. Artificial anal sphincter: Preliminary results of a multicenter prospective trial. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:A15 (Abstract).
32. Avendaño EO. Prolapso rectal. Proctología. 1era Edición. Editorial Impresiones Modernas S.A. México, D.F. 1968, pp. 138-45.
33. Felt-Bersma RJF, Miguel AC. Rectal Prolapse, Rectal Intussusception, Rectocele and Solitary Rectal Ulcer Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30:199-222.
34. Kairaluoma MV, Kellokumpu IH. Epidemiologic aspects of complete rectal prolapse. *Scand J Surg* 2005; 94:207-210.
35. Madiva TE, Barg MK, Wexner SD. Surgical management of rectal prolapse. *Arch Surg* 2005; 140:63-73.
36. Senapati A. Rectal Prolapse. In Phillips RKS. Colorectal Surgery, 2nd Ed. WB Saunders Company Limited, UK 2002, pp. 255-271.
37. Altemeier WA, Cutterson WR, Schowengerdt E, et al. Nineteen years experience with the one stage perineal repair of the rectal prolapse. *Ann Surg* 1971; 173:993-1006.
38. Corman ML. Rectal Prolapse, Solitary Rectal Ulcer, Syndrome of the Descending Perineum, and Rectocele. In Colon and Rectal Surgery. 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA 2005, pp. 499-553.
39. Broden B, Snellman B. Procidentia of the rectum studied with cineradiography: A contribution to the discussion of causative mechanism. *Dis Colon Rectum* 1968; 11:330-347.
40. Madoff RD, Mellgren A. One hundred years of rectal prolapse surgery. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:441-450.
41. Poen AC, de Brawm M, Felt-Bersma RJF, et al. Laparoscopic Rectopexy for complete rectal prolapse. Clinical outcome and ano-rectal function tests. *Surg Endosc* 1996; 10:904-908.
42. Agachan F, Pfeifer J, Wexner SD. Defecography and proctography. Results of 744 patients. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:899-905.
43. Brown AJ, Horgan AF, Anderson JH, et al. Colonic motility is abnormal before surgery for rectal prolapse. *Br J Surg* 1999; 86:263-266.
44. Eu KW, Seow-Choen F. Functional problems in adult rectal prolapse and controversies in surgical treatment (Review). *Br J Surg* 1997; 84:904-911.
45. Kriplani A, Banerjee N, Kriplani AK, et al. Uterovaginal prolapse associated with rectal prolapse case report. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38:325-326.
46. Hubert FT, Stein H, Siewert JR. Functional results after treatment of rectal prolapse with rectopexy and sigmoid resection. *World J Surg* 1995; 19:138-143.
47. Felt-Bersma RJF, Sloots CEJ, Poen AC, et al. Rectal compliance as a routine measurement: extreme volumen have direct clinical impact and normal volumen exclude rectum as a problem. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1732-1738.
48. Schultz I, Mellgren A, Nilsson BY, et al. Preoperative electrophysiologic assessment cannot predict continence after rectopexy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1392-1398.
49. Rosato GO, Lumi C, Miguel MA. Anal sphincter electromyography and pudendal nerve terminal motor latency assessment. *Seminaries in Colon rectal Surg* 1992; 3:68-74.
50. Eisenstat TE, Rubin RJ, Salvati EP. Surgical treatment of complete rectal prolapse. *Dis Colon Rectum* 1979; 22:522-523.
51. Lockhart-Mummery HE. Symposium Procidentia: recent experiences in the treatment of rectal prolapse. *Dis Colon Rectum* 1972; 15:347-350.
52. Liu WC, Wan SL, Yaseen SM, et al. Transanal surgery for obstructed defecation syndrome: Literature review and a single-center experience. *World J Gastroenterol* 2016; 22:7983-7998.
53. Nichols DH, Milley PS. Surgical significance of the rectovaginal septum. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108:215-222.
54. Pitchford CA. Rectocele: a cause of anorectal pathologic changes in women. *Dis Colon Rectum* 1967; 10:464-466.
55. Yoshioka K, Matsui Y, Yamada O, et al. Physiologic and anatomic assessment of patients with rectocele. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:704-708.
56. Brusciano L, Limongelli P, Tolone S, et al. Technical Aspect of Stapled Transanal Rectal Resection. From PPH-01 to Contour to Both: An Optional Combined Approach to Treat Obstructed Defecation? *Dis Colon Rectum* 2015;58:817-820.
57. Roman H, Michot F. Long-term outcomes of transanal rectocele repair. *Dis Colon Rectum* 2005;48:510-517.
58. Haylen BT, Freeman RM, Swift SE, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery. *Neurourol Urodyn* 2011; 30(1):2-12.
59. Center for Devices and Radiological Health. Urogynecologic Surgical Mesh: Update on the Safety and Effectiveness of Transvaginal Placement for Pelvic Organ Prolapse. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2011.
60. Escribano J, Villegas R, Gutiérrez A, et al. Tratamiento quirúrgico del enterocele mediante la resección peritoneal y reparación protésica del espacio rectovaginal. Estudio prospectivo y validación de una nueva técnica quirúrgica. *Cir Esp* 2001;70:88-92.

Disinergia defecatoria e incontinencia fecal: algoritmos diagnósticos

Dra. Mercedes Amieva Balmori y Dr. José María Remes Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Córdoba, Veracruz, México

DEFECACIÓN DISINÉRGICA

Introducción

El estreñimiento crónico es una patología común en nuestro medio con una prevalencia reportada de 14.4% (1). Aunque la mayoría de las veces el estreñimiento es consecuencia de alteraciones funcionales primarias del colon y el ano-recto, también puede estar relacionado con el uso de medicamentos, con lesiones anatómicas, enfermedades metabólicas y neurológicas (estreñimiento secundario).

Si se excluye una causa secundaria, se considera que el estreñimiento es primario o idiopático. Éste debe considerarse esencialmente un trastorno de la motilidad colorrectal y en la actualidad puede clasificarse en 3 subgrupos: 1) estreñimiento con tránsito colónico lento (inercia colónica), 2) disfunción del piso pélvico (disinergia del piso pélvico), y 3) estreñimiento con tránsito colónico normal (estreñimiento funcional) (2, 3). Además, puede existir una sobreposición entre estos subgrupos, y así, por ejemplo, en un estudio donde se evaluó a más de 1 000 pacientes con estreñimiento idiopático, la forma más prevalente fue el estreñimiento funcional (59%), seguida de la disinergia del piso pélvico (25%), la inercia colónica (13%) y de una combinación de disinergia e inercia colónica (3%) (4).

Definición. ¿Qué es disinergia?

La defecación es la secuencia coordinada de eventos para abrir el ángulo rectal y permitir la salida de la materia fecal, para que esto se dé de una forma efectiva, debe haber una adecuada sensibilidad rectal, contracción del diafragma y abdomen para generar un adecuado pujo y la relajación del puborrectal y los esfínteres anales externo e interno (5), cualquier alteración en esto puede generar que el proceso de la defecación no se produzca adecuadamente. En 1985, Preston y Lennard-Jones (6) describieron por primera vez la asociación entre la

contracción paradójica del canal anal durante el intento de evacuar y el estreñimiento, denominaron a este fenómeno como anismo, posterior a esto se han utilizado diferentes términos como defecación obstructiva, contracción paradójica del puborrectal, obstrucción del tracto de salida, entre otros; sin embargo, en la actualidad, el término es defecación disinérgica.

Hoy en día y de acuerdo con los criterios de Roma IV (7), la evacuación disinérgica es parte de los llamados "trastornos funcionales de la defecación", los cuales están caracterizados por la contracción paradójica o inapropiada relajación de los músculos del piso pélvico y/o la presencia de inadecuada fuerza de propulsión (generada en el recto) durante el intento de la evacuación. La falla para evacuar efectivamente el recto se debe a la incapacidad para coordinar adecuadamente los músculos abdominales y del piso pélvico durante la defecación. La etiología aún no es clara, en una encuesta a 118 pacientes con disinergia, se encontró que en 31% el problema inició desde la infancia, en 29% después de algún evento en particular como embarazo, trauma, lesiones de columna, y no se encontró una causa determinada 40%, por tanto, la mayoría de los pacientes adquiere esta patología en la vida adulta; en este grupo 17% reportó antecedente de abuso sexual y 43% evacuaciones duras (8, 9). Se considera que el pujo excesivo para evacuar materia fecal dura puede generar defecación disinérgica. Otros factores que contribuyen a este trastorno de la defecación incluyen la presencia de dolor anal secundario a fisuras en la región perianal, intususcepción, rectocele y descenso excesivo del piso pélvico. Un estudio prospectivo mostró que la mayoría de los pacientes no tiene la habilidad de coordinar los músculos abdominales, rectoanales y del piso pélvico para facilitar la defecación, esta falla consiste en una inadecuada fuerza propulsiva aunado a una

contracción anal paradójica o una inadecuada relajación, además, hasta 60% de los pacientes puede tener una alteración en la percepción o sensibilidad en la zona rectoanal (10).

Clínicamente, el paciente refiere estreñimiento, así como dificultad para evacuar, además, algunos utilizan maniobras digitales para desimpactar la materia fecal o introducirse el dedo a nivel vaginal para empujar las heces, sin embargo, pocos admiten que realizan este tipo de maniobras, pero se han encontrado hasta en 66% de los pacientes. En un estudio prospectivo realizado por Rao y cols., se encontró que 85% se queja de pujo excesivo, seguido de sensación de evacuación incompleta en 75% y heces duras en 65% (11). Además, diferentes estudios han demostrado que un importante número de pacientes, además de tener defecación dismórfica, cursan también con síndrome de intestino irritable (12), estos pacientes también se han visto beneficiados por la terapia de bioretroalimentación (TBR).

Evaluación clínica y algoritmo diagnóstico

Estrictamente, no existe una prueba considerada estándar de oro para el diagnóstico de DD. Se consideran que todas las pruebas disponibles son complementarias ya que evalúan diversos aspectos de la función colorrectal, como su estructura, la motilidad, la sensibilidad y la coordinación recto-anal. De acuerdo con los criterios de Roma IV (7), se considera que un sujeto sufre de trastorno funcional de la defecación si cumple los siguientes criterios:

1. Que cumpla con los criterios diagnósticos para estreñimiento funcional y/o síndrome del intestino irritable con estreñimiento
2. Durante intentos repetidos para defecar, exista evidencia de evacuación anormal, demostrado por al menos 2 de las 3 siguientes pruebas:

- a. Prueba de expulsión del balón anormal
- b. Patrón sugerente de evacuación dismórfica demostrado por manometría y/o electromiografía
- c. Evacuación rectal anormal demostrada por algún método de imagen

De acuerdo con esta definición, existen dos subcategorías del trastorno función de la defecación: 1) propulsión defecatoria inapropiada, y 2) defecación dismórfica.

Así pues, para establecer el diagnóstico es necesaria la realización de pruebas diagnósticas junto con un alto índice de sospecha clínica.

a. Exploración física y tacto rectal: el interrogatorio en un paciente con estreñimiento debe dirigirse a evaluar la duración, gravedad, naturaleza del problema y eventos precipitantes (13). La presencia de estreñimiento desde el nacimiento y/o la infancia sugiere que existe un problema congénito como la enfermedad de Hirschsprung. Una historia de estreñimiento crónico, recurrente y refractario a tratamiento dietético en una mujer joven, debe orientar a un problema funcional, mientras que la presencia de estreñimiento de reciente aparición en un paciente de edad avanzada debe considerarse una señal de alarma y debe excluirse patología orgánica, como neoplasias colorrectales. Algunas características asociadas a la evacuación pueden ser útiles, como por ejemplo, la sensación de bloqueo anal con esfuerzo excesivo, que mejora con la realización de maniobras como prensionar el ano o la vagina, y en casos extremos, la extracción digital de las heces sugiere la existencia de disinergia del piso pélvico (14).

Un examen detallado de la región ano rectal es indispensable en la evaluación de los sujetos con estreñimiento. Rutinariamente este examen no se realiza, aun cuando aporta información muy valiosa, debido a lo incómodo que resulta para el paciente. Debe realizarse el examen digital, ya que éste nos permite determinar la presión y el tono basal del esfínter, la presencia de impactación fecal, estenosis o masas. Si durante el examen rectal se dificulta la introducción digital a través del esfínter, debemos pensar en que existe un aumento en la presión basal, la cual es anormal. Si por lo contrario, el esfínter se encuentra semiaabierto e hipotónico, la búsqueda de alteraciones anatómicas importantes o lesiones neurológicas es indispensable. El reflejo cutáneo anal (o de "rascado") se produce estimulando táctilmente de manera sutil la región perianal y normalmente debe haber una contracción involuntaria del esfínter anal externo; la ausencia de este reflejo implica alteraciones neuropáticas. Una maniobra que puede ser muy útil cuando se realiza el tacto rectal es buscar la cintilla o haz puborectal que se encuentra localizada en la región postero lateral del ámpula rectal, una vez localizada esta estructura, se le pide al paciente que puje y normalmente debemos de sentir que esta estructura se relaja; si por lo contrario se percibe un aumento

del tono en este haz (espasmo), debemos considerar la existencia de disfunción del piso pélvico (contracción paradójica del esfínter anal). En manos de expertos, el tacto rectal tiene una sensibilidad y especificidad para diagnosticar disinergia del piso pélvico de 75% y 82%, respectivamente (15, 16).

b. Prueba de expulsión de balón: ésta se considera una prueba sencilla, accesible, de bajo costo y pudiera ser la primera prueba para establecer la "sospecha" clínica de disinergia defecatoria. En esta prueba se recomienda colocar un balón intrarectal, usualmente una sonda Foley de 16-18 Fr e insuflar el balón con 50 cc de agua o aire, después se deja al paciente solo sentado en una silla con un cómodo o en un baño y se le pide que intente defecar el balón. El tiempo "normal" para expulsar el balón es de 1 o 2 minutos, de tal forma que si el paciente no puede, se considera la prueba como positiva y se deben realizar estudios complementarios para establecer el diagnóstico de disinergia. Esta prueba tiene una alta especificidad, hasta de 90%, sin embargo, la sensibilidad es de 50% (17).

c. Manometría anorrectal (MAR): la MAR (convencional) en el caso del estreñimiento permite diagnosticar entidades como la enfermedad de Hirschsprung y la defecación dismórfica (18). La ausencia del reflejo recto anal inhibitorio es considerada patognomónica de la enfermedad de Hirschsprung (19). En un estudio prospectivo con 111 niños, la manometría anorrectal tuvo una sensibilidad de 83% y una especificidad de 93% cuando se comparó con biopsia rectal por succión (sensibilidad de 93%, especificidad de 100%) para la detección de enfermedad de Hirschsprung (20). Cuando una persona intenta defecar, existe usualmente un aumento en la presión intrarectal, la cual es sincronizada con una caída en la presión del esfínter anal, debido a una relajación del músculo puborectal y del EAE (figura 1) (21). Esta maniobra se desarrolla bajo control voluntario y es principalmente una respuesta aprendida. La incapacidad para llevar a cabo esta maniobra coordinada representa la principal anomalía patofisiológica en pacientes con defecación dismórfica (25). Esta incapacidad puede estar relacionada con fuerzas de expulsión alteradas, contracción anal paradójica, relajación anal alterada, o bien, una combinación de estos mecanismos. De acuerdo con Rao, existen 4 subtipos manométricos de disinergia:

- Tipo I: el paciente genera una adecuada fuerza a nivel rectal, pero de manera paradójica, incrementa también la presión del esfínter anal.
- Tipo II: el paciente es incapaz de generar una adecuada fuerza de propulsión a nivel rectal a causa de una contracción paradójica del esfínter externo.
- Tipo III: se genera una adecuada fuerza de propulsión rectal, pero no tiene una adecuada relajación del esfínter anal externo.
- Tipo IV: el paciente no puede generar una adecuada fuerza de propulsión junto con una inadecuada relajación.

Sin embargo, a pesar de ser una buena herramienta, es importante mencionar que durante el intento de defecación, algunos sujetos no tienen relajación normal debido a las condiciones del laboratorio. Por ejemplo, en un estudio reciente de 25 voluntarios sanos, la MAR en posición acostada reveló que un tercio de los sujetos tenía disinergia y la mitad fue incapaz de expulsar las heces artificiales (22). Mientras que sentados, con el recto distendido, la mayoría de los voluntarios mostró un patrón de defecación normal y capacidad para expulsar las heces. Así, la posición corporal, la sensación y las características de las heces son factores que pueden influir en la defecación. Así pues, la presencia aislada de este patrón no es diagnóstica de defecación dismórfica.

Recientemente se han desarrollado nuevos sistemas de alta resolución (12 sensores circunferenciales) o alta definición (256 sensores) que permiten una mejor caracterización topográfica de la región rectoanal (23, 24). Aunque se han propuesto nuevos parámetros y nuevas formas de diagnosticar disinergia con estas nuevas tecnologías, al momento no existe ninguna clasificación validada, por lo que se recomienda seguir utilizando la clasificación previa propuesta por Rao y colaboradores.

d. Evaluación del tiempo de tránsito colónico: estas pruebas permiten un mejor entendimiento de cómo se mueve la materia fecal a lo largo del colon, y de forma inicial nos permite situar a qué nivel se encuentra la alteración que está condicionando la baja frecuencia de evacuaciones (25). La medición del tiempo de tránsito colónico total con marcadores radiopacos es una prueba indispensable en la evaluación del paciente con estreñimiento grave y se basa en medir el tiempo

que tarda una sustancia radiopaca en migrar de un segmento intestinal a otro o en desaparecer del cuerpo. Así, el seguimiento del trayecto que realizan los marcadores a través del colon es una manera objetiva de medir el tránsito segmentario o colónico total. Aunque se han descrito varias técnicas, las más utilizadas son la de la cápsula única y la de múltiples cápsulas (bolos múltiples) en días consecutivos (26, 27). Se ha propuesto que, como escrutinio, la prueba de una sola cápsula puede llegar a ser suficiente.

Recientemente, se ha desarrollado un dispositivo inalámbrico denominado "SmartPill" o "cápsula inteligente" para la medición del tránsito gastrointestinal de forma integral. Consiste en un dispositivo que mediante telemetría es capaz de registrar los cambios de temperatura, pH y presión en todo el tracto digestivo. Dicha cápsula ha demostrado, por ejemplo, ser casi comparable con la gammagrafía gástrica para determinar el tiempo de vaciamiento gástrico. El grupo de Rao y cols. (28), utilizando la cápsula inteligente, evalúo los patrones de motilidad en el colon en 32 sujetos con EC (8 con tránsito colónico normal por marcadores radiopacos, 20 con disinergia del piso pélvico y 4 con inercia colónica). Con esta tecnología se demostró que los pacientes con inercia colónica tienen menor amplitud de contracciones y un índice de motilidad de 24 horas significativamente menor que los otros subgrupos de estreñimiento. Los pacientes con disinergia tuvieron menor motilidad postprandial comparado con sujetos sanos y con los pacientes estreñidos con tránsito colónico normal.

e. Pruebas de sensibilidad rectal: la sensibilidad rectal se evalúa mediante distensión del recto con un globo inflado ya sea con agua o aire y se puede evaluar durante la realización de la MAR (si el catéter tiene un balón que permite ser distendido) o mediante barómetro. Típicamente, es usada para la determinación de las respuestas sensoriales rectales que comprenden las mediciones del umbral para la primera percepción, el deseo o la necesidad urgente de defecar y el volumen máximo tolerable (29). Algunos investigadores miden los umbrales sensoriales mediante la inyección rápida de aire al globo, aunque algunos usan infusiones continuas. La manera de inflar el globo (física vs. continua) y la velocidad del inflado puede afectar los umbrales sensoriales. En la técnica del barómetro, un globo de PVC es colo-

cado dentro del recto llevando a cabo inflaciones continuas del globo.

Las pruebas de sensibilidad son comúnmente utilizadas en pacientes con estreñimiento, incontinencia, síndrome de intestino irritable (SII) y dolor anorrectal. El volumen máximo tolerable o el umbral al dolor pueden encontrarse disminuidos en pacientes que tienen un recto no distensible (ej., intervenciones abdominoperineales, proctitis, isquemia rectal). Un umbral de percepción sensorial alto sugiere sensaciones rectales alteradas o hiposensibilidad rectal y frecuentemente se presenta en pacientes con estreñimiento.

f. Estudios de imagen: la defecografía es un estudio dinámico de fluoroscopía, donde se colocan 150 ml de bario a nivel rectal y se coloca al paciente en la posición de sentado y se le solicita que lo expulse, este estudio aporta información acerca de alteraciones a nivel estructural, como rectocele, prolaps rectal, intususcepción, defecación disinérgica y síndrome de descenso excesivo del piso pélvico (30), sin embargo, existe variabilidad interobservador, por lo que su uso es limitado, resulta incomodó para el paciente y es poco accesible. La defecografía por resonancia magnética permite evaluar la anatomía del piso pélvico, el movimiento y la evacuación rectal de manera simultánea, además, tiene una excelente resolución de los esfínteres anales, el tejido blando alrededor de esta zona. Dentro de las limitantes de este estudio está el costo y su poca disponibilidad. Dichos estudios se utilizan como herramientas coadyuvantes, cuando existe discrepancia entre la manometría y la prueba de expulsión de balón (31). Su limitante es el alto costo y la poca o nula disponibilidad en nuestro medio.

En la figura 2 se propone un algoritmo diagnóstico para establecer el diagnóstico de defecación disinérgica.

Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de disinergia defecatoria, indudablemente la TBR se considera el estándar de oro, ya que ha demostrado ser efectiva para el manejo a corto y largo plazos en pacientes con estreñimiento y disinergia defecatoria. Esta terapia se describe a detalle en el apartado siguiente.

INCONTINENCIA FECAL

Introducción

La *incontinencia fecal* (IF) es considerada una condición emocionalmente devastadora, debido a que genera vergüenza, pena y ansiedad a las personas que la padecen; se considera que afecta de 2 a 17% de la población general, su prevalencia incrementa con la edad y es aún mayor en población de asilos (32); sin embargo, no debe ser considerada como parte normal del envejecimiento, por lo que siempre se debe valorar y tratar al paciente geriátrico (33).

Definición

La IF se define ya sea como el paso involuntario o la incapacidad de controlar la descarga de materia fecal a través del ano (34). Clínicamente, la IF se puede clasificar en 3 grupos: a) *incontinencia pasiva* – la descarga inconsciente e involuntaria de heces o gas; b) *incontinencia de urgencia* – la descarga de material fecal a pesar de intentos activos de retener el contenido intestinal, y c) *escape fecal* ("seepage") – el escape inconsciente de pequeñas cantidades de materia fecal ("manchado") después de una evacuación normal (35). A pesar de que los 3 grupos se traslanan, la distinción clínica puede orientar respecto de cuál es el mecanismo fisiopatológico predominante y guiar el tratamiento. Por ejemplo, la *incontinencia pasiva* sugiere una pérdida de la sensibilidad rectal (periférica o central) con o sin anormalidades estructurales de los esfínteres; la *incontinencia de urgencia* es consecuencia de lesiones en el esfínter anal externo (EAE) y/o la incapacidad del recto para retener las heces; y el *escape fecal* se debe principalmente a la evacuación incompleta de heces asociada a sensibilidad rectal alterada (36).

Fisiopatología

La IF frecuentemente es consecuencia de múltiples anormalidades anatómicas y fisiológicas del ano-recto, y rara vez se debe a una sola alteración (80%) (32). Aunque se pueden superponer, las alteraciones más comunes son:

a. Lesiones musculares del esfínter anal y piso pélvico: la lesión o el debilitamiento de los músculos que conforman el EAE son la principal causa de IF de urgencia. En contraste, el daño al esfínter anal interno (EAI) causa incontinencia pasiva o escape fecal, que se presenta con frecuencia en condiciones de reposo. La causa más común de lesión del esfínter anal es el trauma obstétrico (37). Los desgarros perineales, incluso si se

reparan cuidadosamente, deben considerarse como factor de riesgo. Otros factores asociados que deben considerarse son el parto asistido con fórceps, extracción con aspiración, segunda etapa de labor prolongada, peso elevado al nacer, presentaciones occipitoposteriores y la realización de episiotomía medio lateral. Otras causas de la lesión anatómica incluyen la cirugía ano rectal para hemorroides, fistula y fisuras, trauma perineal accidental o fractura pélvica. Estudios recientes, utilizando manometría de alta resolución, endosonografía de 3-D e imagen de resonancia magnética (IRM) del piso pélvico, han demostrado que el músculo puborrectal ejerce un papel primordial en la continencia (38). Por ejemplo, Bharucha y cols. (38) demostraron que la atrofia del puborrectal (detectado por IRM) se asocia a IF idiopática. Los trastornos del sistema músculo esquelético (distrofia muscular, miastenia gravis y otras miopatías), la degeneración del esfínter interno, los procedimientos reconstructivos (como los reservorios ileoanales o coloanales) o la radioterapia pueden también afectar la función del EAE y del músculo puborrectal.

b. Alteraciones neurológicas: una inervación intacta del piso pélvico es esencial para mantener la continencia. La degeneración del esfínter secundaria a neuropatía pudenda y trauma obstétrico causa IF en mujeres. Frecuentemente, el daño es asimétrico y tiene lugar durante el parto debido al estiramiento de los nervios durante la elongación del canal del parto o mediante trauma directo durante el paso de la cabeza del producto. Aproximadamente 10% de los pacientes con IF puede tener lesiones neurológicas medulares proximales. La anormalidad principal es una lesión en los nervios que nacen de la cauda equina. Otros padecimientos como esclerosis múltiple, diabetes y lesiones desmielinizantes (ej., neuropatía tóxica por alcohol o neuropatía traumática) pueden también producir incontinencia fecal.

c. Alteraciones funcionales: la percepción de estímulos sensoriales en la pared rectal, el piso pélvico y el canal anal son esenciales para la defecación. Las personas ancianas, los individuos con deficiencia mental y los niños con IF, con frecuencia tienen una sensibilidad rectal disminuida (39). Esta hiposensibilidad lleva a una excesiva acumulación de heces causando impacto fecal, megárecto e IF por rebosamiento. Los factores asociados a hiposensibilidad rectal son daño

neurológico central, neuropatía periférica, lesiones medulares, y el consumo de algunos medicamentos (particularmente los opiáceos y los antidepresivos).

d. Alteraciones en las características de las heces y misceláneos: la consistencia, volumen, frecuencia y presencia de agentes irritantes en las heces desempeñan un papel importante en la patogénesis de la IF. En presencia de heces líquidas y voluminosas, que con frecuencia transitan por el intestino delgado rápidamente, la continencia sólo puede mantenerse a través de una sensibilidad intacta y una barrera esfintérica intacta. De manera similar, en pacientes con malabsorción de sales biliares, intolerancia a lactosa o fructosa, el tránsito colónico es demasiado rápido, tanto para los contenidos gaseosos como de heces, y puede sobreponer los mecanismos de la continencia. Los estimulantes como los productos con cafeína, suplementos de fibra o laxantes también causan diarrea, condicionando así incontinencia fecal.

Evaluación clínica y algoritmo diagnóstico

El primer paso en la evaluación es establecer una buena relación médico-paciente. Por lo general, los pacientes son reacios a admitir sus síntomas y se sugiere que todos los sujetos con diarrea, estreñimiento u otros problemas anorrectales deben ser interrogados intencionadamente sobre la presencia IF. Una evaluación del tiempo y duración, la naturaleza (es decir, incontinencia de gases, heces líquidas o sólidas) y su impacto en la calidad de vida es importante. El uso de toallas sanitarias u otros dispositivos y la capacidad de discriminar entre heces formadas o no formadas y gas deben ser documentados. Un interrogatorio detallado sobre la historia obstétrica y enfermedades asociadas como diabetes mellitus, radiación pélvica, problemas neurológicos, daño de la médula espinal, hábitos higiénico-dietéticos, así como la coexistencia de incontinencia urinaria es indispensable. La inspección perineal y el tacto rectal son indispensables y deben realizarse de forma rutinaria.

La sensibilidad perianal también debe evaluarse. El reflejo ano cutáneo examina la integridad de la conexión entre los nervios sensitivos y la piel, las neuronas intermedias en los segmentos S2, S3 y S4 de la médula espinal y la inervación motora del EAE. La ausencia de este reflejo sugiere daño neuronal, ya sea aferente o eferente.

Varias pruebas pueden emplearse (fisiológicas y de imagen) en la valoración de un paciente con IF

(40). La selección de dichas pruebas dependerá de los factores etiológicos, la gravedad de los síntomas, el impacto en la calidad de vida y la edad del paciente.

a. Pruebas neurofisiológicas: la manometría anorrectal se considera el estándar de oro en la evaluación de los pacientes con IF (tabla 1). Este estudio permite registrar las presiones del esfínter en reposo y en contracción, los reflejos rectoanales, y la distensibilidad y sensibilidad de la región anorrectal. Una presión en reposo disminuida se correlaciona con alteración del EAI y las presiones de contracción reducidas se correlacionan con defectos del esfínter anal externo.

La sensibilidad rectal tradicionalmente se mide mediante la determinación de los umbrales sensitivos (primera sensación, deseo de defecar y urgencia para defecar) en respuesta a la distensión de un balón previamente colocado en el recto (ej., barostato o insuflación de un balón de látex). Los sujetos con IF pueden tener tanto hiper- como hiposensibilidad rectal. Debido a que las alteraciones sensoriales pueden ser consecuencia de cambios en la conformación de la pared rectal, es importante también evaluar la distensibilidad rectal. El estudio ideal es el barostato rectal, ya que permite evaluar los cambios en la presión y conformación del recto durante la distensión, reflejando así la capacidad de distensibilidad y acomodamiento.

La latencia terminal motora del nervio pudendo (LTMNP) mide la integridad funcional de la porción terminal de dicho nervio (41). Esta prueba se basa en el registro del potencial de acción muscular del esfínter anal en respuesta a la estimulación eléctrica del nervio pudendo. La técnica más utilizada es el método de St Mark. Esta medición ayuda a distinguir si la debilidad muscular del esfínter se debe a una lesión del músculo o del nervio. Una latencia prolongada del nervio sugiere neuropatía pudenda y esto puede ocurrir posterior a trauma obstétrico o quirúrgico, descenso perineal excesivo, DM o IF idiopática. Sin embargo, una LTMNP normal no excluye neuropatía pudenda porque la presencia de unas pocas fibras nerviosas intactas puede dar un resultado normal, mientras que un tiempo de latencia anormal es más significativo. La revisión técnica de la American Gastroenterology Association (42) no recomienda la LTMNP en la evaluación de pacientes con IF porque su correlación con los síntomas clínicos es muy pobre, su sensibilidad y especificidad son bajas, es opera-

dor dependiente y no predice la efectividad del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, otros autores sugieren que los pacientes con neuropatía pudenda generalmente tienen un pobre resultado quirúrgico cuando se comparan con aquellos sin neuropatía.

Otra forma de evaluar la LTMNP es utilizando estimulación magnética para activar el tejido neuromuscular del EAE. La estimulación magnética permite medir de forma combinada la LTMNP y la latencia de las raíces sacras facilitando así la evaluación de las porciones proximal y distal del nervio (43).

El registro eléctrico de la actividad muscular del esfínter anal (Electromiografía [EMG]) es una técnica útil para identificar lesiones del esfínter, así como potenciales de denervación-reinervación que pueden indicar neuropatías. A pesar de que la actividad electromiográfica del esfínter anal es variable y sujeta a artefactos significantes, varios estudios demuestran que la electromiografía concéntrica provee datos más sólidos sin artefactos significantes (44). Sin embargo, continúa considerándose como una herramienta de investigación y no es rutinariamente utilizada en la práctica clínica para propósitos diagnósticos. La electromiografía puede ser realizada utilizando un electrodo de aguja de alambre fino o un electrodo de superficie. La actividad electromiográfica anormal como los potenciales de fibrilación y las descargas espontáneas de alta frecuencia, provee evidencia de denervación crónica. Por ejemplo, el hallazgo de potenciales motores polifásicos es indicativo de denervación y reinervación. La denervación del esfínter anal se observa comúnmente en pacientes con incontinencia fecal secundaria a lesiones del nervio pudendo o síndrome de cauda equina (45). El EAE puede estar afectado en atrofia multisistémica (43, 44). Sin embargo, la interpretación de los hallazgos de la EMG requiere entrenamiento especializado y experiencia.

b. Estudios de imagen: en la actualidad, la endosonografía anal es el estudio idóneo para examinar la morfología del esfínter anal. Este estudio proporciona una evaluación del grosor y la integridad estructural de los músculos del EAI y del EAE, puede detectar la presencia de cicatrización, adelgazamiento del esfínter, pérdida del tejido muscular y otras patologías locales (46). Aunque la visualización del EAE puede ser problemática, ya que su ecogenicidad es similar a la de la gra-

sa isquioanal, su utilidad es indiscutible. Recientemente se ha empleado el ultrasonido de 3ra dimensión (USG 3-D) que permite ver el canal anal en todos los planos (coronal, sagital y transversal), facilitando que el operador identifique correctamente las estructuras que conforman al esfínter (47).

La defecografía es utilizada para evaluar objetivamente algunos parámetros como el ángulo anorrectal, descenso del piso pélvico, largo del canal anal, presencia de rectocele, prolapo rectal o intususcepción de la mucosa. En esta prueba radiográfica, aproximadamente 150 mL de material de contraste son colocados dentro del recto y se le pide al sujeto que realice maniobras defecatorias como contraer el esfínter o intentar expulsar el contraste. Aunque es una prueba que pudiera ser muy objetiva, la concordancia interobservador para la medición del ángulo anorrectal y el diagnóstico de descenso del piso pélvico es muy baja y brinda muy poca información adicional a la obtenida con la manometría. Otra desventaja es el tiempo de exposición a radiación, por lo que se ha cuestionado la necesidad de seguir realizando defecografías.

La IRM es la única modalidad de imagen que puede visualizar los esfínteres anales y el movimiento global del piso pélvico en tiempo real sin exposición a radiación. Se ha demostrado que la IRM endoanal proporciona una imagen superior con una mejor resolución espacial del EAE (48). La adición de la IRM pélvica dinámica utilizando secuencias de imágenes rápidas o la colpocistografía IRM, que involucra el llenado del recto con gel de ultrasonido como un agente de contacto y el pedir al paciente que lo evacúe mientras está acostado dentro del magneto, pueden definir las estructuras anorrectales con mayor precisión (49). Con la disponibilidad de unidades de resonancia magnética abierta, la IRM dinámica puede actualmente realizarse en una posición más fisiológica con el paciente sentado.

No obstante las múltiples pruebas que se han descrito, pocos estudios han evaluado la utilidad de las pruebas fisiológicas anorrectales en la IF. En el estudio desarrollado por Wexner y Jorge (50), la historia y la evaluación física por si solas pudieron detectar una causa subyacente sólo en 9 de 80 pacientes (11%) con IF, mientras que las pruebas fisiológicas anorrectales revelaron una anormalidad en 66%. Un estudio prospectivo reciente mostró que el diagnóstico clínico fue confirmado en 51% de los pacientes y un nuevo

diagnóstico fue establecido en el resto de los pacientes al combinar las pruebas fisiológicas con estudios de imagen (51). En la figura 3 se describe un algoritmo diagnóstico-terapéutico para la incontinencia fecal.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en los pacientes con IF es restaurar la continencia y mejorar la calidad de vida. Las medidas de apoyo incluyen modificaciones dietéticas como la reducción de cafeína o alimentos irritantes, una adecuada higiene de la piel y cambios en el estilo de vida. Los suplementos de fibra como el psyllium son con frecuencia recomendados en un intento de incrementar el volumen de las heces y reducir las heces líquidas. Sin embargo, no existen estudios que respalden esta práctica, y la fibra puede empeorar la diarrea al incrementar la fermentación colónica de fibra no absorbible.

Manejo farmacológico: varios medicamentos, cada uno con un diferente mecanismo de acción, han sido utilizados en el manejo de la IF. El uso de loperamida 4 mg t.i.d., o de difenoxilato de atropina 5 mg q.i.d., pueden ayudar temporalmente. Otros agentes que han sido probados con menor eficacia son la fenilefrina tópica, amitriptilina, y el valproato de sodio. Los pacientes con diarrea e IF secundaria a malabsorción de sales biliares pueden beneficiarse del uso de resinas intercambiadoras de iones como colestiramina o colestipol (52).

Terapia de biorretroalimentación: la terapia de biorretroalimentación (TBR) es un tratamiento seguro y efectivo, mejora los síntomas de IF, restaura la calidad de vida y objetivamente mejora la fisiología anorrectal. Por tanto, en los pacientes con IF secundaria a debilidad del aparato muscular esfinteriano con o sin anormalidades sensitivas del recto, debe considerarse como una medida terapéutica de primera línea (53). El principio de la TBR radica en la adquisición de nuevas conductas a través del proceso de ensayo y error. Si esta nueva conducta se refuerza repetidamente, la posibilidad de éxito se incrementa de forma considerable. Los objetivos de la TBR son: a) mejorar la fuerza del esfínter anal, b) mejorar la coordinación entre los músculos del piso pélvico y el esfínter anal, y c) mejorar la percepción anorrectal. Debido a que cada objetivo requiere un método específico de entrenamiento, el tratamiento debe individualizarse en cada paciente de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico predominante.

Estimulación del nervio tibial posterior (ENTP): esta técnica parece ser sencilla de usar, es no invasiva y no es costosa. Existen dos métodos de estimu-

lación: percutánea, usando electrodos de agujas, y transcutánea utilizando electrodos de superficie adhesivas. El mecanismo implicado en el tratamiento sigue siendo poco conocido, pero sin duda implica inferencias acerca de que la estimulación mejora o afecta reflejos somato-simpáticos. A pesar de que hay sólo unos pocos estudios publicados con resultados relevantes (54, 55), esta técnica reduce los episodios de IF entre 63 a 82% de los pacientes tratados, con un seguimiento que va de 1 a 30 meses (56).

Irrigación transanal (ITA): la ITA se recomienda actualmente como una segunda línea terapéutica, después de las medidas dietéticas y tratamiento médico de primera línea, en pacientes que sufren de enfermedades neurológicas crónicas. El objetivo es vaciar el colon del máximo de materia fecal mediante el riego regular, esto logrado mediante el uso de un catéter que tiene un balón rectal inflable para hacer el sistema hermético. Este método mejora los síntomas digestivos, incluyendo la IF, en 40 y 75% de los pacientes que sufren de enfermedades neurológicas crónicas (57).

Tapones anales: los tapones anales vienen en diferentes tamaños y están hechos de diferentes sustancias, son fáciles de usar y puede ser de gran ayuda de forma rutinaria. Sin embargo, tolerar los tapones anales puede ser un problema (58). Este método ha mostrado ser eficiente para el manejo de la IF y se puede utilizar como tratamiento complementario a otras terapias. De hecho, cuando los pacientes los toleran, hasta 65% de ellos refiere la ausencia de episodios de encopresis (59).

Tratamientos mínimamente invasivos: cuando la terapia conservadora no ha sido suficiente, se pueden proponer algunos métodos mínimamente invasivos para mejorar la continencia fecal. Actualmente, este tipo de terapia está representada principalmente por la neuromodulación sacra (NMS), pero existen otras técnicas como la irrigación del colon anterógrada, el tratamiento con radiofrecuencia anal (Secca) o inyecciones interesfinterianas. Los resultados de cada una de estas técnicas son variables, al igual que sus costos y disponibilidad.

Tratamiento quirúrgico: los pacientes con IF grave que han fallado al tratamiento médico o que tienen grandes defectos del esfínter son los que se benefician del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, la evaluación preoperatoria cuidadosa y detallada para determinar la etiología de la incontinencia es la piedra angular en la selección de dichos pacientes. La esfinteroplastía de sobreposición es el procedimiento más común. El éxito con este pro-

cedimiento varía entre 35-70% (60). Si el esfínter anal está gravemente dañado, la construcción de un neo-esfínter se ha intentado utilizando dos abordajes: 1) el reforzamiento del esfínter existente con músculo esquelético autólogo, frecuentemente el músculo gracilis (graciloplastia dinámica) y/o los

glúteos; y 2) el uso de un esfínter artificial (61, 62). La formación de una colostomía es vista como un último recurso cuando todas las otras intervenciones han fallado, particularmente en pacientes con daño en la médula espinal (63).

Figura 1

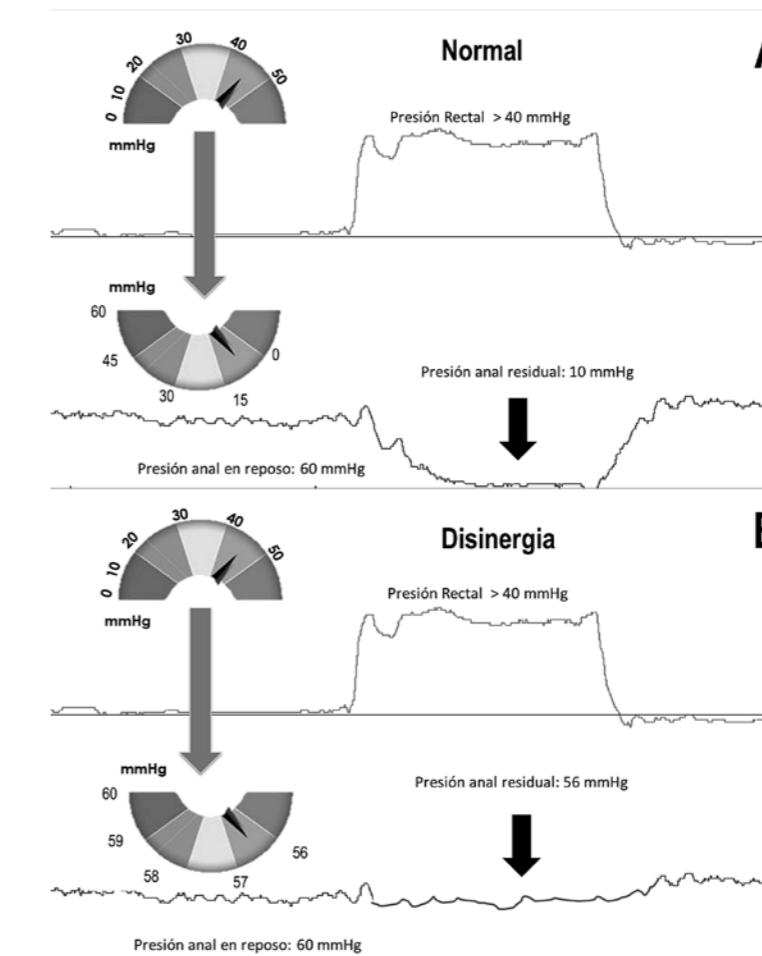
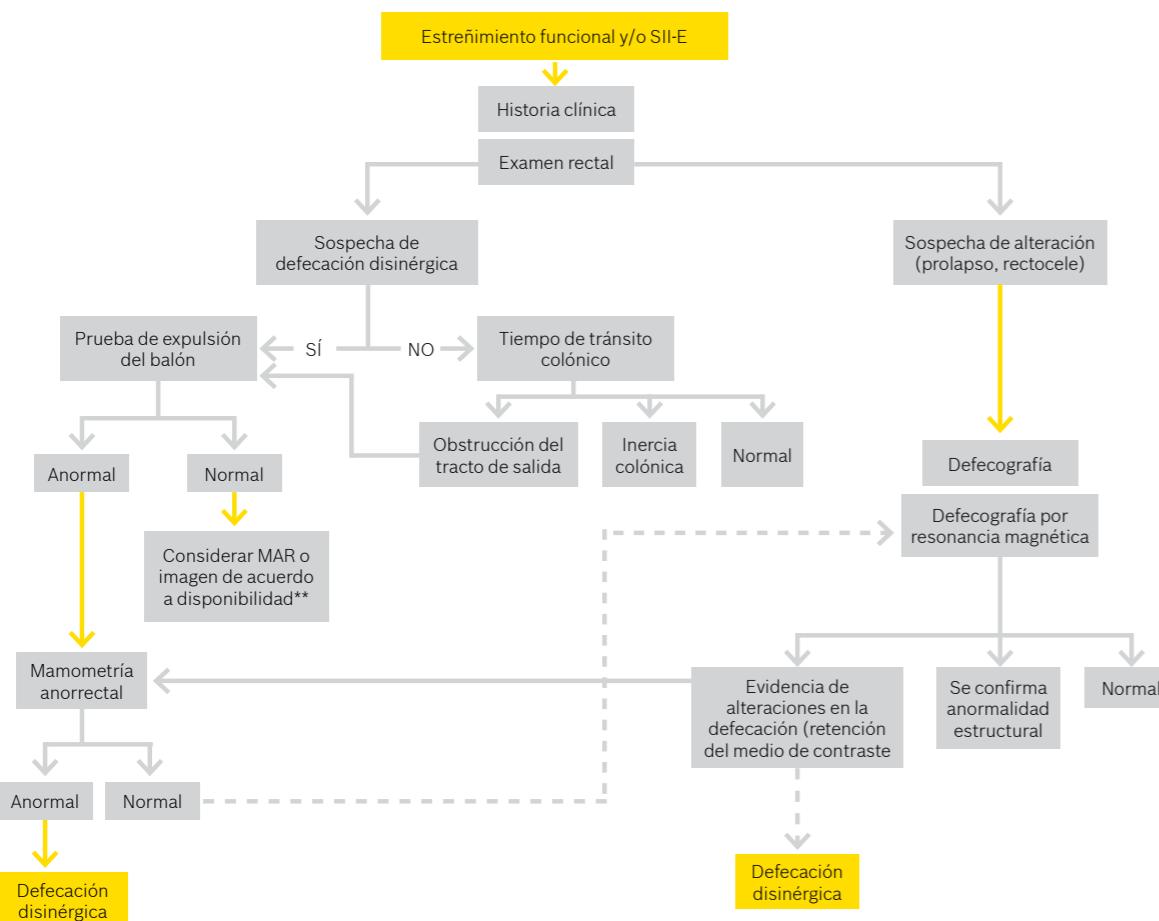


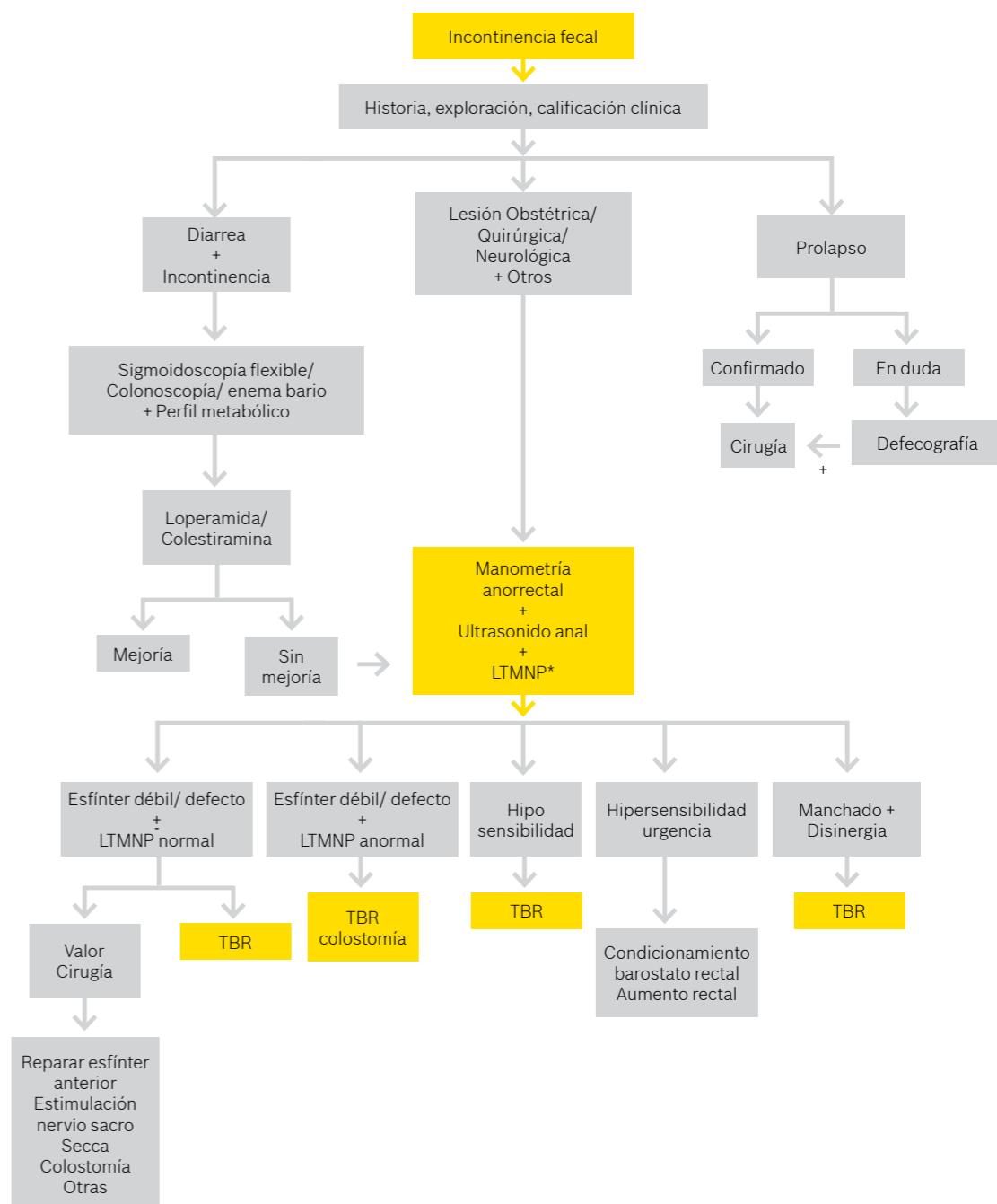
Diagrama que ilustra los cambios de presión en la unidad anorrectal durante una maniobra de pujo en un sujeto normal (A) y un paciente con disinergia del piso pélvico (B). Durante el pujo normal (A) se debe alcanzar al menos una presión de 40 mmHg de mercurio en el recto que genere un gradiente de presión que venga la presión anal en reposo y que además coincida con la relajación de éste. En el caso que se ilustra, aunque la presión es mayor a 40 mmHg, no existe una adecuada relajación del esfínter, lo que condiciona la disinergia.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la disinergia defecatoria



- Considerar que en algunos casos puede existir sobreposición de inercia colónica y disfunción del piso pélvico

Figura 3. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la IF



* En caso de disponibilidad. LTMPN= Latencia terminal motora de nervios pudendos.
 TBR= Terapia de biorretroalimentación.

Tabla 1. Utilidad de pruebas diagnósticas en la evaluación de la Incontinencia Fecal

Prueba	Ventaja	Desventaja	Beneficio(s)
Manometría anorrectal			
• Convencional • Alta Resolución • Alta definición (3D)	Menor costo, más sencillo Análisis topográfico Reconstrucción 3D	Poca disponibilidad, capacitación Costo, capacitación Extremadamente costoso	Evaluación motora y sensitiva de unidad anorrectal, estándar de oro, permite diagnóstico e incluso tratamiento (biorretroalimentación)
Prueba de expulsión con balón	Disponible en cualquier nivel, sencillo de realizar	Poca difusión	Mayor utilidad en estreñimiento, pues predice disinergia del piso pélvico
Ultrasonido endoanal	Disponibilidad, mínimamente invasivo	Requiere entrenamiento, operador dependiente, falta de correlación clínica	Estándar de oro para lesiones estructurales del esfínter anal externo
Imagen de resonancia magnética	No invasivo, detecta lesiones mínimas	Costo alto, disponibilidad y entrenamiento específico	Mejor que el ultrasonido para lesiones del esfínter interno e incluso atrofia
Latencia terminal de nervios pudendos	Identifica neuropatía pudenda	Poco sensible y específica, operador dependiente	Un resultado positivo sugiere altamente neuropatía, pero una prueba negativa no lo descarta
Defecografía	Evalúa objetivamente el ángulo anorrectal, descenso del piso pélvico, largo del canal anal, presencia de rectocele, prolapse rectal o intususcepción de la mucosa	Exposición a radiación, poco disponibilidad, muy incómoda para el paciente	Útil en caso de rectocele, mayor utilidad en estreñimiento que en incontinencia
Electromiografía	Evalúa mejor la actividad motora del esfínter anal externo, complementaria a la manometría anorrectal	Disponibilidad e incomodidad para el paciente	Muy buena opción para biorretroalimentación de incontinencia
Baróstato	Estándar de oro para evaluación de sensibilidad y distensibilidad rectal	Disponibilidad, incomodidad, costo	Establece objetivamente diagnóstico de hipo o hipersensibilidad. Puede realizarse re entrenamiento
Estimulación magnética translumbar o transacra	Evaluación de raíces nerviosas lumbares y sacras de forma no invasiva	Disponibilidad, costo, limitada utilidad en práctica clínica	Evaluación más completa y mejor que la latencia de pudendos para diagnóstico de neuropatía

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Remes-Troche JM, Amieva-Balmori M. Estudio SIGAME: generalidades y diseño del estudio en SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN MÉXICO. Un estudio epidemiológico SIGAME. Primera Edición. México, 2015.
- Prather CM. Subtypes of constipation: sorting the confusion. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4(Suppl 2): S11-S16.
- Wald A. Severe constipation. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2005; 3:432-435.
- Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM, Rath DM. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:273-279.
- Rao SS. Advances in diagnostic assessment of fecal incontinence and dyssnergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8(11): 910-919.
- Preston DM, Lennard-Jones JE. Anismus in chronic constipation. *Dig Dis Sci* 1985; 30:413-418.
- Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, Wald A. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150:1430-1442.
- Rao SS, Tuteja AK, Vellema T, Kempf J, Stessman M. Dyssynergic defecation: demographics, symptoms, stool patterns, and quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:680-685.
- 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.
- Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1042-1050.
- Rao SS, Tuteja AK, Vellema T, Kempf J, Stessman M. Dyssynergic defecation: demographics, symptoms, stool patterns, and quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:680-685.
- Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Outcome of biofeedback therapy in dyssynergic defecation patients with and without irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:593-598.
- Talley NJ. Management of chronic constipation. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4:18-24.
- Harewood GC, Coulie B, Camilleri M, Rath-Harvey D, Pemberton JH. Descending perineum syndrome: audit of clinical and laboratory features and outcome of pelvic floor retraining. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:126-130.
- Tantiphalachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SS. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;8(11):955-60.
- Rojas-Loureiro G, Gómez-Castaños P, Amieva-Balmori M, García-García F, Pérez-Luna E, Reyes-Huerta J, Remes-Troche. El valor diagnóstico del tacto rectal en pacientes con estreñimiento e incontinencia fecal. Un estudio comparativo con USG endoanal y manometría ano-rectal de alta definición. *Rev Mex Gastroenterol* 2016.
- Chiarioni G, Kim SM, Vantini I, Whitehead WE. Validation of the balloon evacuation test: reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:2049-2054.
- Reid JR, Buonomo C, Moreira C, Kozakevich H, Nurko SJ. The barium enema in constipation: Comparison with rectal manometry and biopsy to exclude Hirschsprung's disease after the neonatal period. *Pediatr Radiol* 2001; 30:681-684.
- Sun W, MacDonagh R, Forster D, Thomas DG, Smallwood R, Read NW. Anorectal function in patients with complete spinal transection before and after sacral posterior rhizotomy. *Gastroenterology* 1998; 108:990-998.
- De Lorijn, Reitsma JB, Voskuijk WP, Aronson DC, Ten Kate FJ, Smets AM, Taminius JA, Benninga MA. Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. *J Pediatr* 2005; 146:787-792.
- Rao SS, Mudipalli RS, Stessman M, Zimmerman B. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (Anismus). *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16:1-8.
- Rao SS, Kavlock R, Rao S. Influence of body position and stool characteristics on defecation in humans. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2790-2796.
- Jones MP, Post J, Crowell MD. High-resolution manometry in the evaluation of anorectal disorders: A simultaneous comparison with water perfused manometry. *Am J Gastro* 2007; 102:850-855.

24. Coss-Adame E, Rao SS, Valestin J, Ali-Azamar A, Remes-Troche JM. Accuracy and reproducibility of high-definition anorectal manometry and pressure topography analyses in healthy subjects. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan 20; pii: S1542-3565(15)00041-5. doi: 10.1016/j.cgh.2014.12.034.
25. Diamant ND, Kamm MA, Wald A, Whitehead WE. AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999; 116:735-760.
26. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmesiter AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987; 92:40-47.
27. Ehrenpreis ED, Jorge JMN, Schiano TD, Zaitman D, Kane SV. Why colonic marker studies don't measure transit time. *Gastroenterology* 1997; 110A:728.
28. Rao SS, Paulson JA, Donahoe R. Can assessment of colonic motility with wireless pH/pressure capsule (SmartPill) distinguish subtypes of chronic constipation. *Gastroenterology* 2009;139 (Suppl 1):S1258.
29. Whitehead WE, Delvaux M. Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The Working Team of Glaxo-Wellcome Research, UK. *Dig Dis Sci* 1997; 42:223-241.
30. Savoye-Collet C, Koning E, Dacher JN. Radiologic evaluation of pelvic floor disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:553-567.
31. Pilkington SA, Nugent KP, Brenner J, et al. Barium proctography vs. magnetic resonance proctography for pelvic floor disorders: a comparative study. *Colorectal Dis* 2012;14:1224-1230.
32. Bharucha AE, Dunivan G, Goode PS, et al. Epidemiology, pathophysiology and classification of FI: state of the science summary for the NIDDK workshop. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(1):127-136.
33. Remes-Troche JM, Saenz P, Riaño D, Mercado M, Valdes P, Gutierrez-Robledo LM, Valdovinos MA. Incontinencia fecal en adultos mayores. *Rev Inv Clin* 2004;56(1):21-26.
34. Rao SSC. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004;126:S14-S22.
35. Rao SS. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee Diagnosis and management of fecal incontinence. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:1585-1604.
36. Rao SS, Ozturk R, Stessman M. Investigation of the pathophysiology of fecal seepage. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2204-2209.
37. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med* 1993; 329:1905-1911.
38. Bharucha AE, Fletcher JG, Harper CM, et al. Relationship between symptoms and disordered continence mechanisms in women with idiopathic faecal incontinence. *Gut* 2005;54:546-555.
39. Duthie HL, Bennett RC. The relation of sensation in the anal canal to the functional anal sphincter: a possible factor in anal continence. *Gut* 1963;4:179-182.
40. Rao SS, Patel RS. How useful are manometric tests of anorectal function in the management of defecation disorders? *Am J Gastroenterol* 1997; 92:469-475.
41. Lefaucheur JP. Neurophysiological testing in anorectal disorders. *Muscle Nerve* 2006; 33:324-333.
42. Diamant NE, Kamm MA, Wald A, Whitehead WE. AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999; 116:735-760.
43. Rao SS, Coss-Adame E, Tantiphlachiva K, Attaluri A, Remes-Troche J. Translumbar and transsacral magnetic neurostimulation for the assessment of neuropathy in fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2014 May;57(5):645-52.
44. Podnar S. Which patients need referral for anal sphincter electromyography? *Muscle Nerve* 2006; 33:278-282.
45. Infantino A, Melega E, Negrin P, Masin A, Carnio S, Lise D. Striated anal sphincter electromyography in idiopathic fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:27-31.
46. Bartram CI, Sultan AH. Anal endosonography in faecal incontinence. *Gut* 1995; 37:4-6.
47. Liu J, Guaderrama N, Nager CW, Pretorius DH, Master S, Mittal RK. Functional correlates of anal canal anatomy: puborectalis muscle and anal canal pressure. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1092-1097.
48. Rocío E, Stoker J, Eijkemans MJ, Schouten WR, Lameris JS. Fecal incontinence: endoanal US versus endoanal MR imaging. *Radiology* 1999; 212:453-458.
49. Lienemann A, Anthuber C, Baron A, Reiser M. Diagnosing enteroceles using dynamic magnetic resonance imaging. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:205-213.
50. Wexner SD, Jorge JM. Colorectal physiological tests: use or abuse of technology? *Eur J Surg* 1994;160: 167-174.
51. Vaizey CJ, Kamm MA. Prospective assessment of the clinical value of anorectal investigations. *Digestion* 2000; 61:207-214.
52. Remes-Troche JM, Ozturk R, Philips C, Stessman M, Rao SS. Cholestyramine--a useful adjunct for the treatment of patients with fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23:189-194.
53. Rao SSC. The technical aspects of biofeedback therapy for defecation. *The Gastroenterologist* 1998; 6(2):96-103.
54. George AT, Kalmar K, Sala S, Kopanakis K, Panaresi A, Dudding TC, Hollingshead JR, Nicholls RJ, Vaizey CJ. Randomized controlled trial of percutaneous versus transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in faecal incontinence. *Br J Surg.* 2013; 100:330-338.
55. Leroi AM, Siproudhis L, Etienney I, Damon H, Zerbib F, Amarenco G, Vitton V, Faucher J, Thomas C, Mion F, et al. Transcutaneous electrical tibial nerve stimulation in the treatment of fecal incontinence: a randomized trial (CONSORT 1a) *Am J Gastroenterol.* 2012; 107:1888-1896.
56. Thomas GP, Dudding TC, Rahbour G, Nicholls RJ, Vaizey CJ. A review of posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2013; 15:519-526.
57. Faaborg PM, Christensen P, Kvitsau B, Buntzen S, Laurberg S, Krogh K. Long-term outcome and safety of transanal colonic irrigation for neurogenic bowel dysfunction. *Spinal Cord.* 2009;47:545-549.
58. Norton C, Kamm MA. Anal plug for faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2001; 3:323-327.
59. Deutekom M, Dobben AC. Plugs for containing faecal incontinence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4:CD005086.
60. Zorcolo L, Covotta L, Bartolo DC. Outcome of anterior sphincter repair for obstetric injury: comparison of early and late results. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:524-531.
61. Meehan JJ, Hardin WD, Jr., Georgeson KE. Gluteus maximus augmentation for the treatment of fecal incontinence. *J Pediatr Surg* 1997; 32(7):1045-1047.
62. Baeten CG, Geerdes BP, Adang EM, et al. Anal dynamic graciloplasty in the treatment of intractable fecal incontinence. *N Engl J Med* 1995; 332(24):1600-1605.
63. Norton C, Burch J, Kamm MA. Patient's views of a colostomy for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1062-1069.

Biorretroalimentación anorrectal para el tratamiento de defecación disinérgica e incontinencia fecal

Dr. Enrique Coss Adame¹ y Dra. Alicia Sofía Villar Chávez²

¹Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

²Hospital Ángeles Acoyapa
Posgrado de Motilidad gastrointestinal
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

Los trastornos anorrectales como la defecación disinérgica (DD) e incontinencia fecal (IF) afectan de manera notable la calidad de vida y generan gastos de salud pública importantes. La DD tiene una prevalencia de 40% en pacientes con estreñimiento crónico funcional (1) y la IF afecta de 7 a 15% en población abierta, 18 a 33% en hospitales, y hasta 50 a 70% en asilos (2, 3). Aunque la DD y la IF pueden tratarse con diversos tipos de laxantes, antidiarréicos, toxina botulínica, neuroestimulación de raíces sacras y cirugía; la terapia de biorretroalimentación anorrectal (BRA) en individuos adecuadamente seleccionados es una buena opción terapéutica. Esta técnica desde hace más de cuatro décadas se ha implementado para el tratamiento de la DD y para la IF (4, 5). La Sociedad Americana y Europea de Neurorastroenterología y Motilidad, de acuerdo con la evidencia científica, ha asignado a la terapia de BRA con un grado de recomendación A para el tratamiento de la DD y grado de recomendación B para el tratamiento de IF (6).

DEFINICIÓN

La DD, también conocida como anismo, disfunción del piso pélvico o contracción paradójica del esfínter anal, es una forma de defecación obstructiva siendo el resultado tanto de una inadecuada propulsión a nivel rectal, ocasionando un pujo inadecuado, así como también debida a una alteración en el mecanismo de la relajación del aparato esfinteriano (esfínter anal externo e interno y músculo puborrectal). Se ha subclasicado en cuatro tipos de DD (figura 1) de acuerdo con la fisiopatología de la dinámica de la defecación (7). Por su parte, la IF se define como el paso no controlado y recurrente de material fecal en un individuo de edad mayor a 4 años durante al menos 3 meses (7). Aunque el diagnóstico de ambas entidades puede ser catalogado con base en

los criterios de Roma IV, dicho diagnóstico se fundamenta mediante ayuda de estudios fisiológicos que son confirmatorios de los hallazgos clínicos.

Por su parte, la terapia de BRA ha surgido como una opción de tratamiento eficaz y segura que consiste en la interacción visual, auditiva y sensorial para mejorar la coordinación anorrectal, contracción de los músculos pélvicos y/o la alteración de la sensibilidad rectal en pacientes con trastornos anorrectales como la DD e IF (8).

TERAPIA DE BIORRETROALIMENTACIÓN ANORECTAL EN DEFECACIÓN DISINÉRGICA

Indicaciones

Los pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos de estreñimiento crónico funcional y/o síndrome de intestino irritable con estreñimiento más el diagnóstico de defecación disinérgica (7).

Contraindicaciones

Trastornos neurológicos graves, demencia, incapacidad para sentarse, alteraciones del desarrollo y discapacidad visual (6).

Aspectos técnicos

El objetivo del entrenamiento con BRA es restablecer un patrón normal del mecanismo de la defecación. La técnica consiste en realizar la maniobra defecatoria en forma repetida y orientada, promoviendo mediante la repetición el perfeccionamiento de la maniobra y eventualmente su corrección. El principio que gobierna a la terapia de BRA es que cualquier comportamiento, cuando se refuerza repetidamente, puede ser aprendido y perfeccionado. En pacientes con disinergeria, los objetivos son: (9)

- a. Promover la coordinación recto-anal (corrección de la disinergeria) con el objetivo de favorecer una evacuación normal y completa.

- b.** Facilitar la evacuación mediante entrenamiento simulado de la defecación con balón.
- c.** Mejorar la alteración de la sensibilidad rectal.

Coordinación anorrectal: se inicia por corregir la postura del paciente (localizar las rodillas por encima de la cadera con el uso de un banco, colocar las piernas separadas, al menos la longitud entre la muñeca y el codo del paciente) con el objetivo de abrir el ángulo anorrectal. Se le solicita al sujeto que realice una inspiración profunda, distendiendo la musculatura abdominal y manteniendo la respiración tanto como sea posible mientras que se realiza la maniobra de pujar, haciendo énfasis en la contracción de los músculos abdominales bajos y relajando los músculos de la pelvis (esfínter anal). El sujeto evalúa el resultado de la maniobra en tiempo real, al visualizar los cambios manométricos o mediante la electromiografía (EMG) con el refuerzo que provee el instructor (9). Esta maniobra se repite al menos 10 a 15 veces por sesión. Se lleva a cabo una sesión cada 2-3 semanas y se le instruye al paciente a realizar la maniobra diariamente, 3 veces al día, preferentemente después de la ingesta de alimentos, con el objetivo de tomar ventaja del reflejo gástrico. Pueden realizarse maniobras adicionales de pujo con un balón de 60 cc inflado en el recto para proporcionar la sensación de deseo defecatorio. Después de algunas sesiones con mejoría clínica y del patrón manométrico o por EMG, se anima al paciente a realizar estas maniobras sin retroalimentación visual o verbal.

Entrenamiento simulado de la defecación con balón: el objetivo es enseñar al sujeto a expulsar un balón de 50 ml de agua o de aire usando una suave tracción para complementar los esfuerzos del paciente, preferiblemente en posición sentada.

Entrenamiento sensorial: el objetivo de esta intervención es mejorar los umbrales de percepción sensorial rectal y de promover una mejor percepción de las sensaciones de deseo de defecar y urgencia por defecar. El condicionamiento sensitivo se realiza mediante el inflado intermitente de un balón localizado a nivel rectal. El primer paso aquí es inflar el globo progresivamente hasta que el sujeto experimenta una necesidad de defecar. La medición del éxito se valora determinando el volumen necesario para desencadenar las diferentes sensaciones rectales (primera sensación, deseo de defecar y urgencia por defecar). La terapia varía dependiendo de si existe hipersensibilidad rectal en donde el objetivo es promover un nivel de tolerancia mayor y es contrario a la meta para hiposensibilidad rectal, en

donde el objetivo es disminuir los umbrales sensitivos. Así, mediante inflar y desinflar repetidamente pueden establecerse nuevos umbrales sensoriales (10, 11).

Duración y frecuencia del entrenamiento

Existen diferentes protocolos para normar la duración y la frecuencia de la BRA y se debe de ajustar de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, así como los costos que esta terapia genera. Por lo general, cada sesión de entrenamiento dura una hora. La frecuencia de las sesiones va de 2 a 3 semanas y se requieren, en promedio, de 4 a 6 sesiones de entrenamiento; se debe motivar a los pacientes a practicar sus respiraciones diafragmáticas y maniobras de defecación en casa durante al menos 15 minutos, dos o tres veces al día (10).

El entrenamiento se interrumpe cuando los pacientes demuestran: a) una buena coordinación del patrón defecatorio, así como de la relajación anal; b) mejoría en el hábito defecatorio, y c) normalización del tiempo de expulsión del balón (menor a un minuto).

Posterior a completar el entrenamiento neuromuscular, se realizan refuerzos a los 3, 6 y 12 meses para lograr la consolidación de la terapia. El protocolo utilizado varía de acuerdo con las características del paciente (12).

Equipo

Debido a que la BRA es una técnica de aprendizaje basada en instrumentos, varios dispositivos y métodos están disponibles, incluyendo sistemas de manometría de estado sólido o de perfusión y sondas de EMG. Una sonda de manometría con microtransductores ubicados en el canal anal y un balón rectal tiene la ventaja de mostrar con exactitud los cambios de presión rectal y anal, lo cual puede facilitar el reconocimiento por parte del paciente de las fuerzas de propulsión rectal (aumento de la presión rectal producida por el diafragma y contracción del músculo abdominal), la relajación anal y el entrenamiento sensorial. Las sondas de EMG proporcionan información sobre los músculos anales estriados, pero no proporcionan información sobre las fuerzas de propulsión rectal (6).

Eficacia de la terapia de biorretroalimentación anorrectal

Existen 7 ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos con DD y se resumen en la tabla 1, en donde todos los estudios han concluido que la terapia de BRA es superior a otros tratamientos que

incluyen dieta, ejercicio y laxantes, polietilenglicol, diazepam, placebo, terapia de defecación con balón y terapia simulada de retroalimentación. La tasa de éxito reportada varía de 70 a 81.5%, sostenida hasta por 24 meses. Un meta-análisis de 7 estudios con BRA en comparación con cualquier otro tratamiento, demostró ser superior casi seis veces más (RM 5.8 (IC de 95%, 2.2 a 15.8). Los factores que predicen terapia exitosa fueron: a) una consistencia de las heces más dura ($p = 0.009$), b) una actitud positiva para participar, c) presión aumentada en reposo de esfínter anal, y d) expulsión de balón alterada (mayor a un minuto) (13).

TERAPIA DE BIORRETROALIMENTACIÓN ANORECTAL EN INCONTINENCIA FECAL

Indicaciones

Los pacientes con IF que no han respondido a las medidas conservadoras de tratamiento médico, incluyendo un ensayo de antidiarréicos o suplementos de fibra son candidatos a participar en la terapia de BRA. Es requisito que los pacientes tengan una adecuada capacidad cognitiva y estar motivados para participar en este programa de capacitación (6).

Contraindicaciones

Trastornos neurológicos y neuropatías periféricas graves que afecten la región anorrectal, lesiones anatómicas graves del complejo del esfínter anal que resultan en ausencia de presión en el canal anal, demencia, alteraciones del desarrollo, trastorno psicótico no controlado, edad menor de 8 años y discapacidad visual (6).

Aspectos técnicos

El objetivo es corregir los déficits fisiológicos que contribuyen a la IF mediante: (1) mejorar la fuerza de los músculos del piso pélvico, (2) mejorar la capacidad de detectar distensiones débiles del recto y contraer los músculos del piso pélvico en respuesta a estas distensiones, y/o (3) mejorar la capacidad para tolerar distensiones rectales mayores sin experimentar sensaciones incontrolables de urgencia (6).

Entrenamiento de los músculos del piso pélvico y del esfínter anal externo: se debe instruir a los pacientes sólo en trabajar en la contracción del esfínter anal externo y los músculos puborrectales utilizando ejercicios de Kegel modificados en posición supina o acostado con una sonda intrarectal por medio de manometría (figura 2) o EMG. Se le indica al paciente que contraiga los músculos del piso pélvico y del esfínter anal externo y lo mantenga durante el mayor

tiempo posible. Durante la maniobra, el paciente observa el monitor y es educado sobre los cambios en la presión anal, el entrenador debe corregir cualquier error en la maniobra de contracción y retroalimentar positivamente al paciente cuando realice la maniobra correctamente (14). A medida que mejora la fuerza del esfínter, se alienta al paciente a mantener una contracción voluntaria durante al menos 30 segundos. A los pacientes se les indica que no usen sus músculos abdominales o glúteos. Despues de unas pocas sesiones, se anima al paciente a realizar estas maniobras sin retroalimentación visual (15). Además, se le indica al paciente que realice ejercicios de contracción en el hogar durante al menos 20 minutos, dos o tres veces al día y que realice unas 20 maniobras de contracción por sesión. La terapia de BRA puede interrumpirse cuando los pacientes demuestren: (1) reducción del número de episodios de incontinencia, que aunque no bien definido, los expertos toman el punto de cohorte de 50% de mejoría comparado con la basal, y (2) mejoría en la presión de contracción anal y la coordinación rectoanal a la maniobra de contracción. Los pacientes también reciben entrenamiento de coordinación sensitivo-motora, siendo el objetivo lograr una contracción máxima en menos de 1 segundo después del inflado del balón rectal y controlar la relajación anal refleja contrayendo conscientemente los músculos del esfínter (15, 16). Hasta 66% de los pacientes con IF presenta una maniobra defecatoria disinérgica, lo que obliga a corregirla para mejorar el vaciamiento rectal y la dinámica de la defecación y prevenir episodios de fugas o "manchado" (seepage en inglés), un subtipo de incontinencia fecal.

Entrenamiento sensorial: se realiza una serie de insuflaciones progresivas con el balón, empezando por el volumen que induce la sensación de urgencia y disminuyendo en 5-10 ml con cada distensión sucesiva. Se instruye al paciente para que responda a la sensación de urgencia apretando el esfínter anal, una vez que el paciente no percibe el inflado del balón, éste define el umbral sensorial. El entrenamiento de discriminación sensorial tiene la finalidad de entrenar al paciente a reconocer y responder a volúmenes más bajos del balón, posteriormente el balón se distenderá con volúmenes más altos que el umbral inicial. Además, se le indica al paciente que ante cualquier sensación que sientan en el recto, incluso si no es la sensación que estaban esperando, debe realizar la maniobra de contracción en respuesta a ella y se les debe de animar a percibir estas sensaciones cuando están en casa y contraer el esfínter anal, aunque no estén seguros de si es in-

dicativo de escape de las heces, ya que esto podría evitar un accidente (6, 17).

Entrenamiento de resistencia de sensación de urgencia: en los pacientes que tienen la sensación de urgencia antes de los episodios de escape de las heces, se debe trabajar en desensibilizarlos por medio del inflado del balón en forma escalonada con volúmenes de aire progresivamente más altos hasta que se experimente la sensación de urgencia. Una vez que se identifica este umbral de urgencia, se retira algo de aire del balón y se enseña al paciente a relajarse usando una técnica de respiración profunda. Se les anima a usar la relajación para contrarrestar la sensación de urgencia mientras el balón se insufla gradualmente. Este proceso se repite varias veces durante la sesión de entrenamiento. El objetivo es enseñar al paciente cómo utilizar la relajación como un mecanismo de afrontamiento para permitirle tolerar volúmenes más grandes de inflado del balón y así desensibilizar al paciente. Para la práctica en casa, se les enseña a usar la relajación para contrarrestar las sensaciones de urgencia y se les indica que al sentir la urgencia deben caminar en lugar de correr al baño (6).

Duración y frecuencia del entrenamiento

Se debe ajustar de acuerdo con las necesidades individuales del paciente y los costos. Por lo general, cada sesión de entrenamiento dura una hora. La frecuencia de las sesiones va de 2 a 3 semanas y se requieren en promedio de 6 sesiones de entrenamiento. Se considera éxito en la terapia cuando el paciente logra una reducción de 50% del número de episodios de incontinencia y mejoría en la presión de contracción anal y la coordinación rectoanal a la maniobra de contracción (14, 15).

Equipo

Sistemas de manometría de estado sólido o de perfusión y sondas de EMG. Los umbrales sensoriales y la distensibilidad (*compliance* en inglés) rectal se pueden evaluar por manometría anorrectal, en donde los altos umbrales para detectar la distensión rectal (hiposensibilidad rectal) son un factor de riesgo para IF. Por otro lado cuando la distensión progresiva del balón rectal ante presiones anormalmente elevadas se acompaña de la sensación de urgencia, esta hipersensibilidad es un factor de riesgo independiente para IF (6).

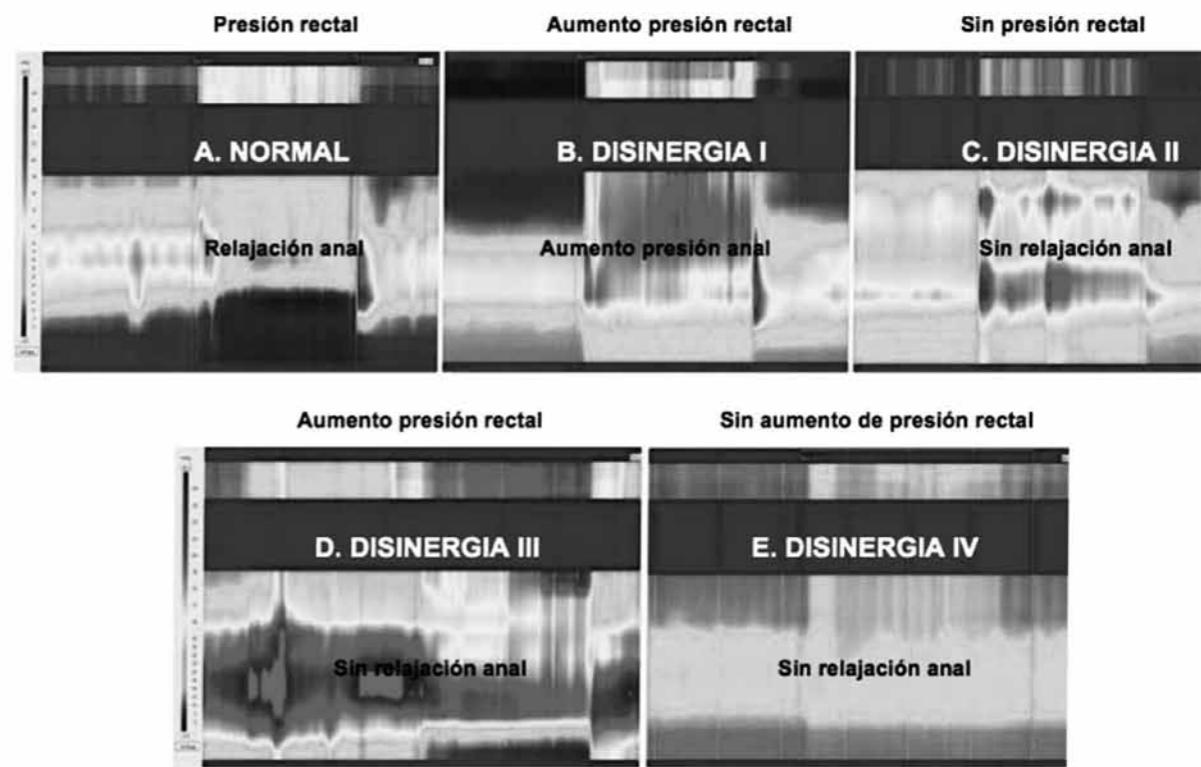
Eficacia de la terapia de biorretroalimentación anorrectal

Se ha demostrado un éxito de hasta 76% con la terapia de BRA en IF, evaluando a 108 pacientes sometidos a un entrenamiento de biorretroalimentación por un terapeuta experto durante 6 sesiones quincenales, logrando además una mejoría en las puntuaciones del índice de severidad de la IF hasta por 1 año (18). En otro estudio con una total de 105 pacientes (hombres/mujeres= 12/93) con incontinencia fecal que no respondieron al tratamiento médico convencional, recibieron terapia de BRA quincenales y sesiones de reforzamiento a los 3, 6 y 12 meses; 94/105 (hombres/mujeres= 10/84) completaron el entrenamiento. Sesenta pacientes completaron un año de evaluación con 63% de mejoría (19) (véase tabla 2).

CONCLUSIONES

En los pacientes adecuadamente seleccionados tales como aquellos con estreñimiento crónico funcional y defecación disinérgica, la terapia de BRA es la mejor opción terapéutica, así como para pacientes con IF con una presión del esfínter anal externo disminuida, disminución de la presión de contracción anal y/o hipo o hipersensibilidad rectal.

Figura 1. Ejemplos de un patrón defecatorio normal y de defecación disinérgica por manometría anorrectal de alta resolución.



	Normal	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Recto	Aumento	Aumento	Sin cambio	Aumento	Sin cambio
Ano	Disminución	Aumento	Aumento	Sin cambio	Sin cambio

El patrón manométrico normal incluye incremento de la presión rectal asociada a una relajación del esfínter anal (A). La disinergia tipo I presenta incremento de ambas, tanto la presión rectal como la anal y se conoce como contracción paradójica (B). La tipo II incluye falta de incremento de la presión rectal con aumento de la presión anal (C). La disinergia tipo III presenta incremento de la presión rectal, pero en ausencia de relajación anal (D) y finalmente la tipo IV, en la que se observa falla en las fuerzas propulsivas rectales y ausencia de relajación anal (>20%) (E).

Figura 2. Ejemplos de la presión anal en reposo y respuesta de contracción anal normal y en un paciente con incontinencia fecal por manometría anorrectal de alta resolución.



Topografía anorrectal de alta resolución en un paciente con una respuesta normal a la maniobra de contracción, así como una presión de reposo normal (A). Paciente con incontinencia fecal, mostrando una presión de reposo disminuida, así como una maniobra de contracción débil (B).

Tabla 1. Ensayos aleatorizados controlados de biorretroalimentación para disinergia disinérgica

Ensayos aleatorizados controlados de biorretroalimentación para disinergia							
Estudio	Chiariioni y cols (20)	Rao y cols (11)	Rao y cols (12)	Heymen y cols (14)	Chiariioni y cols (21)	Rao y cols (22)	Go y cols (23)
Diseño	BRA vs PEG 14.6-29.2 g/día	BRA vs Tx estándar vs BRA disimulado	BRA vs Tx estándar	BRA vs 5 mg de diazepam vs placebo	BRA para tránsito lento vs disinergia	BRA en casa vs consultorio	Calidad de vida y costo-efectividad de BRA en casa vs consultorio
Población y aleatorización	109 mujeres (54 BRA y 55 PEG)	77 (69 mujeres) Distribución 1:1:1	52 Tx corto plazo y 26 a largo plazo 12: BRA 13: Tx estándar	84 (71 mujeres): 30 BRA 30 diazepam 24 placebo	52 (49 mujeres): 34 disinergia 12 tránsito lento 6 mixtos	100 (96 mujeres): 83 completas 45: casa 38: consultorio	50 sujetos Edad promedio: 42.4 consultorio vs 27.1 casa
Duración y No. de sesiones de BRA	3 meses y un año 5 sesiones semanales de 30 min c/una	3 meses (cada 15 días de 1 hora de duración máximo 6 sesiones)	1 año 6 sesiones activas y 3 de reforzamiento c/3 meses	6 sesiones quincenales de 1 h de duración	5 sesiones semanales de 30 min c/una	Casa: 6 sesiones quincenales con laxantes y ejercicios Consultorio: 20 min 2-3 veces/día asistido por audiovisual	6 sesiones de BRA en casa 6 sesiones de BRA en consultorio Cuestionario de calidad SF-36 basal y 3 meses después de BRA
Desenlaces	Mejoría global de síntomas Peor=0 Sin mejoría=1 Leve=2 Débil=3 Importante=4	Presencia de disinergia Tiempo de expulsión de balón No. de evacuaciones espontáneas completas (EEC) Satisfacción global	No. de EEC Presencia de disinergia Tiempo de expulsión de balón Satisfacción global	Alivio global de síntomas No=0 Leve=1 Débil=2 Importante=3	Mejoría de síntomas No=0 Leve=1 Débil=2 Importante=3	Cambio en el No. de EEC/semana Patrón de disinergia Tiempo de expulsión de balón Puntaje de satisfacción	Efecto del BRA en calidad de vida Cambios en calidad de vida en patrón disinérgico Equivalencia de calidad de vida
Corrección de disinergia o mejoría de síntomas	76.9% mejoría importante a 6 y 12 meses y 81.5% a 24 meses	Corrección de la disinergia a 3 meses en 79% con BRA vs BRA disimulado EEC= BRA vs BRA disimulado o Tx estándar (p<0.05)	Aumento significativo de No. de EEC/semana (p<0.001); normalización del patrón de disinergia (p<0.0010); mejoría de la expulsión del balón (p<0.001); normalización del tránsito colónico (p<0.0010)	Mejoría de 70% con BRA vs 38% placebo vs 30% diazepam	Mejoría débil en 71% de disinergia vs 8% tránsito lento	No. de EEC/semana (p<0.0001); Satisfacción similar en ambos grupos (p=0.0012); mejoría de la expulsión del balón (p<0.001); sin mejoría del patrón de disinergia (p=0.0002); vitalidad (p=0.0108); funcionamiento social (p=0.0383); papel emocional (p=0.0001); salud mental (p=0.0100)	Mejoría en: Condicionamiento físico (p=0.0003); papel físico (p=0.0040); dolor (p=0.0090); condición general (p=0.0002); sin mejoría del patrón de disinergia (p=0.0002); vitalidad (p=0.0108); funcionamiento social (p=0.0383); papel emocional (p=0.0001); salud mental (p=0.0100)
Conclusiones	BRA es superior a los laxantes	BRA superior a BRA disimulado o Tx estándar	BRA es superior al Tx estándar	BRA es superior a placebo y diazepam	BRA mejor para disinergia que para tránsito lento	BRA en casa es segura y efectiva para disinergia	BRA en casa o consultorio mejora calidad de vida BRA en casa mejora calidad de vida en forma similar a BRA en consultorio

Tx= tratamiento, BRA= terapia de biorretroalimentación, PEG= polietilenglicol, EEC= evacuaciones espontáneas completas

Tabla 2. Estudios de biorretroalimentación para incontinencia fecal

Estudio	Heymenycols (18)	Ozturk y cols (19)	Vasanty cols (24)	Byrney cols (25)	Bartletty cols (26)	Norton y cols (27)
Diseño	EPP vs BRA con EMG y EPP	Respuesta la largo plazo de BRA	Respuesta BRA > 50% IF o continencia	Mejoría a corto plazo BRA	BRA protocolo clínico estándar vs alternativo	Revisión sistemática, EPP, BRA, EE
Población	108 pacientes (83 mujeres; 63 EPP vs 45 BRA y EPP)	105 pacientes (93 mujeres)	205 pacientes (72% mujeres)	513 pacientes, 385 pacientes completaron BRA (75%), mujeres 76%.	72 pacientes (19 hombres). 37 pacientes (12 hombres) protocolo clínico estándar (ejercicio sostenido anal y piso pélvico) vs 35 pacientes (7 hombres) fueron asignados al grupo alternativo.	21 estudios, 1525 pacientes
Duración y No. de sesiones de BRA	3 meses y un año 6 sesiones quincenales	3, 6, 12 meses (cada 15 días de 1 h de duración máximo 8 sesiones)	Respondedores (continentes o mejoría >50% IF), no respondedores (<50% IF). Sesiones de 45 a 60 minutos, maniobras de 10 s y ejercicios en casa 20 minutos 3 veces al día	6 sesiones mensuales de 20 minutos de duración	4 sesiones semanales, seguidos de 4 semanas de práctica en casa y 2 años	---
Desenlaces	BRA a los 3 meses mejoró los síntomas vs EPP (76% vs 41% p=0.001), al año (53% vs 35%, p= 0.05)	60 pacientes completaron la evaluación a 1 año con mejoría de 63%	146/205 (71%) fueron respondedores y completamente continentes 97/205 (47%) después de un promedio de 4 sesiones de BRA (3 a 5) durante un período medio de seguimiento de 217 días (132 a 316) con 56 días entre sesiones. (44 a 79)	Mejoría de 70% a corto plazo con BRA, mejoría de 89% en calidad de vida; Mayor respuesta al completar las sesiones, mujeres y mayor severidad de IF	69 pacientes completaron el tratamiento, con mejoría de 86%, con continencia completa en 20%	La BRA y EPP son mejores que los EPP aislados (RM 0.7), BRA y EE son mejores que la EE aislada (RM 0.47), BRA y EE son mejores que la BRA aislada (RM 0.60)
Conclusiones	BRA es superior a los EPP	BRA es efectiva a corto y largo plazos	BRA es efectiva aun con un promedio menor de sesiones, enfatizando apegarse a los ejercicios en casa	BRA es efectiva a corto plazo	No existió diferencia entre los dos tipos de ejercicio en la BRA	BRA o la EE es superior a los EPP aislados

BRA= biorretroalimentación, EPP= ejercicios del piso pélvico, EE= estimulación eléctrica,
EMG= electromiografía

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rao SSC, Mudipalli S, Stessman M, et al. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (Anismus). *Neurogastroenterol Motil.* 2004; 16:589-596.
- Nelson R, Furner S, Jesudason V. Fecal incontinence in Wisconsin nursing homes: prevalence and associations. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1226-1229.
- Bliss DZ, Harms S, Garrard JM, et al. Prevalence of incontinence by race and ethnicity of older people admitted to nursing homes. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14:451.e1-e7.
- Bleijenberg G, Kuijpers HC. Treatment of the spastic pelvic floor syndrome with biofeedback. *Dis Colon Rectum* 1987;30:108-111.
- Engel BT, Nikoomanesh P, Schuster MM. Operant conditioning of recto sphincteric responses in the treatment of fecal incontinence. *N Engl J Med* 1974; 290:646-649.
- Rao SS, Benninga MA, Bharucha AE, et al. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27(5):594-609.
- Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, et al. Anorectal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1430-1442.
- Jeong Lee H, Wook Jung K, Myung SJ. Technique of Functional and Motility Test: How to Perform Biofeedback for Constipation and Fecal Incontinence. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:532-537.
- Rao SSC. The Technical aspects of biofeedback therapy for defecation disorders. *TheGastroenterologist*. 1998; 6:96-103.
- Rao SSC. Dyssynergic defecation & biofeedback therapy. *GastroenterolClin North Am.* 2008; 37(3): 569-586.
- Rao SS, Seaton K, Miller M, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin GastroenterolHepatol.* 2007; 5:331-338.
- Rao SSC, Valentin J, Brown CK, et al. Long term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:890-896.
- Koh CE, Young CJ, Young JM, et al. Systematic review of randomized controlled trials of the effectiveness of biofeedback for pelvic floor dysfunction. *BJS.* 2008; 95:1079-1087.
- Heymen S, Scarlett YV, Jones KR, et al. Randomized controlled trial shows biofeedback to be superior to pelvic floor exercises for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52:1730-1737.
- Norton C, Chelvanayagam S, Wilson-Barnett J, et al. Randomized controlled trial of biofeedback for fecal incontinence. *Gastroenterology.* 2003; 125:1320-1329.
- Chiarioni G, Bassotti G, Stegagnini S, et al. Sensory retraining is key to biofeedback therapy for formed stool fecal incontinence. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:109-117.
- Ilnyckyj A, Fachnie E, Tougas G. A randomized controlled trial comparing an educational intervention alone vs education and biofeedback in the management of faecal incontinence in women. *NeurogastroenterolMot.* 2005; 17:58-63.
- Heymen S, Scarlett YV, Jones KR, et al. Randomized controlled trial shows biofeedback to be superior to pelvic floor exercises for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52:1730-1737.
- Ozturk R, Niazi S, Stessman M, et al. Long-term outcome and objective changes of anorectal function after biofeedback therapy for fecal incontinence. *AlimentPharmacolTher.* 2004; 20:667-674.
- Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, et al. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology.* 2006;130(3):657-664.
- 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.
- Rao SSC, Valestin J, Brown C, et al. Home or office biofeedback therapy for dyssynergicdefecation: randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2011;140:S160.
- Go J, Valestin J, Brown CK, et al. Is biofeedback therapy effective in improving quality of life in dyssynergic defecation? A randomizedclinical trial. *Gastroenterology.* 2011;140:S52.
- Vasant DH, Solanki K, Balakrishnan S, et al. Integrated low-intensity biofeedback therapy in fecal incontinence: evidence that "good" in-home anal sphincter exercise practice makes perfect. *Neurogastroenterol Motil.* 2016(20). doi: 10.1111/nmo.12912.

25. Byrne, C.M, Solomon, M.J, Young, J.M, et al. Biofeedback for Fecal Incontinence: Short-Term Outcomes of 513 Consecutive Patients and Predictors of Successful Treatment. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:417-427.
26. Bartlett L, Sloots K, Nowak M, et al. Biofeedback for fecal incontinence: a randomized study comparing exercise regimens. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54:846–856.
27. Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11;(7).



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, Ciudad de México. Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en marzo de 2017
en los talleres de Editorial Color, S.A. de C.V.
Naranjo No. 96 Bis, Colonia Santa María la Ribera,
Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06400, Ciudad de México.
Tiraje: 1000 ejemplares.