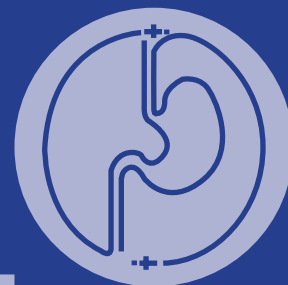


# Revista de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología



Publicación oficial de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Gastrointestinal.

## En este Volumen

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

#### ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO. ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES REFRACTARIOS.

- ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO
- ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO REFRACTARIA A INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
- PIROSIS FUNCIONAL E HIPERSENSIBILIDAD AL REFLUJO

#### ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

- COLITIS ULCEROSA
- MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- FRECUENCIA DE GASTRITIS ATRÓFICA Y METAPLASIA INTESTINAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA PARA *HELICOBACTER PYLORI* EN LA CLÍNICA GASTRO S.A. ABRIL-JULIO 2019
- CALIDAD DE PREPARACIÓN PARA LA COLONOSCOPIA CON SIMETICONA MÁS POLIETILENGLICOL: ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO

### REPORTE DE CASOS

- HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS (DILI)
- TUMOR DE KLATSCHIN
- MELANOMA RECTAL

## CASO DEL MES

Dr. Roberto Zuchini, \*Gastroenterólogo;

Miembro de Guategastro

Paciente masculino de 14 años quien consulta al Departamento de Emergencia por disfagia y odinofagia después de haber tragado la mitad de un broche aprieta papel (Figura 1) accidentalmente.

Rayos X de tórax (Figura 2) evidencian posición del clip en tercio superior de esófago, por lo que se procede a realizar endoscopia de urgencia. El paciente tenía en ese momento 10 horas de ayuno.

Previo intubación orotraqueal, se introduce endoscopio encontrando en esófago proximal cuerpo extraño metálico (Figura 3) que corresponde a la mitad de un clip en forma de V con los brazos encajados en el esfínter esofágico superior. Utilizando una pinza de cuerpo extraño se logra desencajar los brazos del clip y rotarlo en sentido antihorario extrayendo de primero la parte roma semicircular con mínima lesión post-extracción. El cuerpo extraño medía 5 x 5 cm (Figura 4).

Foto 1



Foto 2



Foto 3



Foto 4

# Contenidos

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

### ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO. ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES REFRACTARIOS.

- ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

<sup>1</sup>Valdovinos-García, Luis Raúl. <sup>2</sup>Aquino-Matus, Jorge. <sup>3</sup>Vela, Marcelo.

- ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO REFRACTARIA A INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

<sup>1</sup>Valdovinos, Miguel A. <sup>2</sup>Bartnicki, Isaac.

- PIROSIS FUNCIONAL E HIPERSENSIBILIDAD AL REFLUJO

Schmulson Wasserman, Max <sup>1-3</sup>. Liceaga, Eduardo<sup>2</sup>.

### ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

- COLITIS ULCEROSA

<sup>1</sup>Samayoa, Nadhikrishna. <sup>2</sup>Estrada, Gabriela. <sup>3</sup>Madrid, Raúl. <sup>3</sup>Clavijo, Ana. <sup>3</sup>Cardoso, Diego. <sup>4</sup>Alvizures, José.

- MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

<sup>1</sup>Samayoa, Nadhikrishna. <sup>2</sup>Chacón, Claudia. <sup>3</sup>Ramírez, Mericy. <sup>2</sup>Tobar, Eduardo. <sup>4</sup>Paiz, José.

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### ARTICULOS ORIGINALES

- FRECUENCIA DE GASTRITIS ATRÓFICA Y METAPLASIA INTESTINAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA PARA HELICOBACTER PYLORI EN LA CLÍNICA GASTRO S.A. ABRIL-JULIO 2019

<sup>1</sup>Toledo, Yuli. <sup>2</sup>Hernández, Alejandro

- CALIDAD DE PREPARACIÓN PARA LA COLONOSCOPIA CON SIMETICONA MÁS POLIETILENGLICOL: ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO.

Ramos, Josue<sup>1</sup>, Avila, Gerson<sup>2</sup>. Chocó, A<sup>3</sup>

## REPORTE DE CASOS

- HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS (DILI)

Reporte de un caso y revisión de literatura

<sup>1</sup>Ortiz, María. <sup>2</sup>Madrid, Raúl. <sup>3</sup>Samayoa, Nadhikrishna.

- TUMOR DE KLATSKIN

Aguilar, Luis. Miembro asociación GUATEGASTRO.

Ibarra, Rodolfo. Departamento de Radiología, Hospital Centro Médico

- MELANOMA RECTAL

Aguilar, Luis. Miembro ASOCIACION GUATEGASTRO.

Parellada, Carlos. Cirujano Coloproctólogo, Hospital Centro Médico.

Rodas, Orlando. Patología.

## Editorial

En este número de la revista de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, se aborda en inicio el tema de Reflujo Gastroesofágico, desde el diagnóstico basado en las últimas clasificaciones, pasando por los pacientes con Trastornos Funcionales del Esófago y terminando con el grupo de pacientes refractarios a tratamiento, temas abordados por expertos como Max Schmulson, Miguel Ángel Valdovinos, Luis Raúl Valdovinos y Marcelo Vela. Posteriormente se hace una revisión sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal tipo colitis ulcerativa y sus manifestaciones extra intestinales, así como su manejo. Se incluyen también trabajos originales de investigación, así como casos interesantes de la especialidad. Invitamos a los asociados a hacernos llegar sus trabajos de investigación y casos interesantes. Por último, hacerles la recomendación de seguir las guías nacionales e internacionales de protección para la atención de pacientes debido a la pandemia de Covid.

Comité editorial.



## ARTICULOS DE REVISIÓN

### ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO. ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES REFRACTARIOS

Comité editorial.

#### ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

<sup>1</sup>Valdovinos-García, Luis Raúl. <sup>2</sup>Aquino-Matus, Jorge. <sup>3</sup>Vela, Marcelo.

<sup>1</sup>Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Clínica Mayo Phoenix, Arizona

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una patología que afecta a una cuarta parte de la población y es motivo frecuente de consulta médica en atención primaria y especializada. El diagnóstico puede ser clínico a través de una prueba terapéutica con inhibidores de bomba de protones (IBP) siempre y cuando el paciente no presente datos de alarma. Las herramientas diagnósticas fisiológicas desarrolladas en los últimos 20 años han permitido reconocer el comportamiento de la enfermedad y describirla de acuerdo con fenotipos clínicos, con la finalidad de brindar tratamiento individualizado basado en los resultados de las pruebas fisiológicas y de esta manera se puede obtener una mejor tasa de respuesta clínica. Las intervenciones no farmacológicas como el cambio a un estilo de vida saludables, pérdida de peso, procedimientos endoscópicos o quirúrgicos deben mantenerse siempre presentes para ofrecerlos a poblaciones específicas.

### DEFINICIÓN

Es difícil englobar una sola definición la ERGE debido a su complejidad y fenotipos clínicos, según el consenso de Montreal<sup>1</sup> la ERGE es una afección que se desarrolla cuando el flujo del contenido del estómago causa síntomas problemáticos y/o complicaciones. Sin embargo, no es el único consenso, existen tres consensos importantes para abordar esta patología, debido que la ERGE tiene varias presentaciones clínicas con múltiples fenotipos y para complicar la situación puede existir una superposición entre los diferentes fenotipos.<sup>2</sup> De los tres principales consensos que existen el primero que mencionaremos es el consenso de Montreal<sup>1</sup>, que se enfoca en definir la enfermedad con sus manifestaciones esofágicas y extraesofágicas además de la probabilidad de asociación de cada una de ellas con la ERGE. El segundo es el consenso de Lyon<sup>3</sup> que define la

enfermedad desde un punto de vista fisiológico basando el diagnóstico de la enfermedad con pruebas objetivas (endoscopia, pHmetría y manometría). El tercero de la fundación ROMA IV<sup>4</sup>, en el cual se abordan las patologías relacionadas con el eje intestino-cerebro, en este se clasifica la enfermedad sobre todo enfocado en los trastornos funcionales como esófago hipersensible y pirosis funcional.

### EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la ERGE afecta del 8 a 33% de la población mundial e involucra a todos los grupos de edad y ambos sexos.<sup>3</sup> Se ha reportado la prevalencia de esta enfermedad en diferentes regiones del mundo; Estados Unidos de 18.1 - 27.8%, Europa del 8.8 - 25.9%, Asia de 2.5 - 7.8%, Medio Oriente de 8.7 - 33.1%, Australia del 11.6% y en Sudamérica 23%.<sup>5</sup> En los Estados Unidos de Norteamérica, se estima que el 40% de la población tiene síntomas típicos de ERGE (pirosis y/o regurgitación) de manera intermitente y hasta el 10 a 20% por lo menos una vez por semana.<sup>6</sup> Asimismo, se calcula que el costo por atención anual es de US\$10 millones, incluyendo las pruebas diagnósticas y la prescripción de IBP.<sup>7</sup>

En México se ha descrito la frecuencia y características de presentación de los padecimientos funcionales digestivos más frecuentes en México.<sup>8</sup> El estudio evaluó a 3,925 sujetos (56.7% mujeres) con edad promedio de 39.8 años. El 62% de los encuestados reportaron "aguras" (pirosis) durante el día en las últimas 2 semanas y el 54.8% durante la noche. En el análisis multivariado se encontró que los factores asociados a padecer síntomas de ERGE son el sexo masculino, vivir en una zona económica alta o media-alta, ser profesional y tener preparación universitaria.<sup>9</sup> En la segunda versión de este estudio de SIGAME-2 con 831 pacientes, se encontró que el 44.4% presentaron ERGE.<sup>10</sup> En Guatemala no se cuentan con estudios poblacionales, sin embargo, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social reportó en



el año 2005 una prevalencia del 1.01% en los pacientes que asisten a la Policlínica.<sup>11</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un fenómeno fisiológico en pacientes asintomáticos, este fenómeno se refiere al desplazamiento del contenido gástrico de forma retrógrada hacia el esófago de manera intermitente.<sup>12</sup> Cuando hablamos de la fisiopatología de esta enfermedad además del competente fisiopatológico de un exceso de el retorno del contenido gástrico con un incremento en la exposición esofágica a este contenido ácido, se puede hablar además de un incremento de la sensibilidad de la mucosa esofágica a este fenómeno.<sup>1-3,13</sup> Para que la ERGE se presente deben ocurrir una serie de eventos que superen el balance normal entre exposición al ácido, resistencia del epitelio y sensibilidad visceral. La principal causa de la alteración de este balance es la alteración en los mecanismos de barrera de la unión gastroesofágica y el cuerpo esofágico, además de alteraciones en los mecanismos de aclaramiento esofágico y una posible alteración de la resistencia de la mucosa esofágica al ácido.<sup>14,15,16</sup>

## Alteraciones de la barrera antirreflujo

La barrera anti-reflujo es la zona anatómica compleja compuesta por el esfínter esofágico inferior (EEI), la crura diafragmática y las estructuras de soporte de la válvula gastroesofágica.<sup>14</sup> Todas estas estructuras en conjunto son parte de la barrera antirreflujo y hacen sinergia jugando un papel diferente cada uno de ellos

### 1.- Esfínter esofágico inferior

El esfínter esofágico inferior (EII) es el segmento corto de músculo liso que presenta contracción tónica, se encuentra en la porción más distal del esófago y tiene una presión basal en reposo de 10 a 30mmHg, esta presión no es simétrica, cuenta con mayor fuerza en la curvatura mayor del estómago, la crura diafragmática se contrae de manera fisiológica con la inspiración y produce una fuerza de contracción en forma de pinzamiento con una presión de 10 a 20mmHg coadyuvando al EEI para mantener una adecuada presión.<sup>17</sup> En condiciones fisiológicas el EEI se encuentra superpuesto con la crura diafragmática esta se contrae.<sup>14,17</sup> El EEI se relaja para permitir el paso del bolo alimentario y se contrae para impedir el retorno del mismo, esta relajación y contracción se puede identificar al medir la presión, si el esfínter se contrae la presión aumenta si el esfínter se relaja la presión disminuye, la presión del EII es modificada por varios mecanismos entre ellos se encuentra; miogénicos, neurogénicos, presión intraabdominal, distensión gástrica, péptidos, hormonas, medicamentos e inclusive algunos alimentos.

El RGE normalmente ocurre cuando la presión intragástrica supera la presión del esfínter esofágico inferior (EII) obedece a leyes de la físicas y gradiente de presión. El RGE se puede relacionar a dos mecanismos uno inducido por tensión y dos por reflujo libre. Se le llama inducido por tensión cuando ocurre con un EII hipotenso que es vencido por el incremento súbito de la presión intra- abdominal, este mecanismo es difícil que ocurra mientras el tono en reposo sea >10mmHg o en pacientes sin hernia hiatal. El RGE libre se caracteriza por la disminución del pH intra-esofágico sin evidencia de cambios en la presión intragástrica o del EII, observa casi exclusivamente con tono en reposo del EII de 0 a 4mmHg, particularmente en pacientes con esclerosis sistémica o posterior a miotomía en pacientes con acalasia.<sup>14</sup> Sin embargo la teoría del EII hipotenso se ha demostrado por manometría en una minoría de pacientes con ERGE, esta explicación no es suficiente para los pacientes con EII normotenso.<sup>17</sup>

### 2.- Relajación transitoria del EII

La relajación transitoria del EII (TLESR, por sus siglas en inglés) fue descrita por primera vez por Dent como una relajación inapropiada del EII con duración de 5 a 30 segundos.<sup>18</sup> Actualmente se define la TLESR por la inhibición de la crura diafragmática, ausencia de deglución dentro de los 4 segundos previos a la relajación y con una duración mayor a 10 segundos.<sup>17</sup> Las TLESRs son desencadenadas por muchos fenómenos como; intubación faríngea, ingestión de alimentos, alimentos ricos en carbohidratos no absorbibles, sedestación, tabaquismo, hiperglucemia y distensión gástrica.<sup>17</sup> Se ha descrito la participación de algunos neurotransmisores en las TLESRs tanto a nivel central como periférico, estos incluyen al ácido amino-butírico (GABA), glutamato y los endocannabinoides.<sup>14</sup> Las TLESRs explican hasta el 90% de los episodios de RGE durante el día ya que normalmente son inhibidas durante el sueño.<sup>6</sup> Existen fármacos como el baclofeno que produce una reducción en su frecuencia de las TLESRs,<sup>19</sup> la funduplicatura como procedimiento antirreflujo también disminuye la presentación de la TLESRs.<sup>20</sup> Actualmente, se considera a las TLESRs como el principal mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de ERGE.

### 3.- Hernia hiatal

Hasta el 50 a 60% de los pacientes con hernia hiatal tienen esofagitis, en comparación con el 3 a 7% de los pacientes sin hernia hiatal.<sup>21</sup> La ERGE en estos pacientes se puede explicar debido a que con la hernia hiatal existe una separación de la crura diafragmática y el EII. La unión gastroesofágica se clasifica por manometría esofágica de alta resolución (HRM, por sus siglas en inglés) en tres subtipos basados en la separación del EII y la crura diafragmática; subtipo 1 (normal), subtipo 2 (separación <3 cm) y subtipo 3 (separación ≥ 3 cm).<sup>22</sup> La subtipo 3

es la que se ha asociado con un mayor tiempo de exposición al ácido por pH-metría.<sup>23</sup> La hernia hiatal favorece la aparición de una bolsa ácida en el área distal al EI, esta bolsa se presenta posterior a una comida y tiene una duración de 10 a 15 minutos, la longitud de esta bolsa es más larga en pacientes con ERGE, esta bolsa se ha asociado a la ERGE.<sup>17</sup> La hernia hiatal también retrasa de manera considerable el aclaramiento del reflujo, aumentando de manera considerable el tiempo de exposición esofágica al ácido que es un marcador patológico de la ERGE.<sup>17</sup>

#### 4.- Válvula gastroesofágica

Se conforma por las fibras musculares que se extienden desde la unión gastroesofágica hacia la curvatura mayor del estómago, estas fibras comprimen el esófago distal cuando existe distensión gástrica.<sup>24</sup> La clasificación endoscópica de Hill 25 permite evaluar la válvula gastroesofágica (Tabla 1), cada grado en esta clasificación, asocia mayor número de eventos de RGE.<sup>26</sup> Esta clasificación no se debe usar para diagnóstico de la ERGE.

|                |                                                                                                                        |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grado 1</b> | <b>Se observa un pliegue prominente a lo largo de la curvatura mayor que abraza al endoscopio.</b>                     |
| <b>Grado 2</b> | Pliegue menor de 3 a 4 cm que se abre con la inspiración y cierra rápidamente alrededor del endoscopio.                |
| <b>Grado 3</b> | Casi no se observa el pliegue y la abertura con el cardias es mayor al diámetro del endoscopio                         |
| <b>Grado 4</b> | Se observa una hernia hiatal y el tejido escamoso esofágico, a través de la abertura prominente alrededor del cardias. |

**Tabla 1**

Clasificación endoscópica de la válvula gastroesofágica<sup>25</sup>

#### Alteraciones en el aclaramiento esofágico

Las alteraciones en la peristalsis esofágica pueden ocasionar que el RGE normal permanezca por períodos prolongados en contacto con la mucosa esofágica. La distensión del esófago distal por el reflujo desencadena peristalsis secundarias, sin embargo, se ha documentado por manometría la menor amplitud de las contracciones en pacientes con esofagitis erosiva.<sup>14-17</sup> Además de una alteración en el aclaramiento, en algunos pacientes se han encontrado alteraciones en otros factores protectores contra el reflujo como la saliva, esta representa una medida de protección para el esófago ya que contiene bicarbonato que neutraliza el ácido gástrico y factores de crecimiento epidérmico que promueven la reparación de la mucosa dañada.<sup>14</sup> La reducción en la salivación se asocia a mayor tiempo de exposición al ácido, como ocurre durante el sueño y en casos extremos de xerostomía crónica.<sup>27</sup>

#### Resistencia de la mucosa esofágica

Actualmente, se describen dos paradigmas de daño a la mucosa esofágica por el ácido gástrico. El primero corresponde a la dilatación de los espacios intercelulares (DEI) causados por el daño directo sobre las proteínas claudinas,

occludinas y E-cadherina.<sup>17</sup> El aumento de la permeabilidad por la DES reflejan la pérdida de la función de barrera de la mucosa esofágica, que incrementa la exposición de los receptores esofágicos al reflujo.<sup>28</sup> El segundo recientemente descrito, describe el daño mediado por citoquinas y linfocitos T, así como las sales biliares que estabilizan al factor inducible por hipoxia (HIF-2) con el consiguiente daño inflamatorio en la mucosa.<sup>17</sup> Se ha mostrado histológicamente un incremento en los linfocitos T intraepiteliales, dilatación de espacios intracelulares, así como hiperplasia de células basales y papilares.<sup>29</sup> Las células escamosas del esófago presentan una mayor secreción de interleucina 8 e interleucina-1b con la exposición a ácidos biliares.<sup>30</sup> Recientemente con el auge del estudio de la microbiota y su papel en las patologías gastrointestinales se ha estudiado la microbiota esofágica en la que especies de *Campylobacter* spp predominan en pacientes con ERGE en comparación con las especies de bacterias grampositivas en pacientes sin ERGE.<sup>31</sup>

En la Tabla 2 se resumen los mecanismos protectores y de daño a nivel de la unión gastroesofágica para el desarrollo de ERGE.

| Sitio anatómico              | Mecanismos protectores                                                                                                                                     | Mecanismos de daño                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Supraesofágico</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Producción de saliva normal</li> <li>● Deglución post-reflujo intacta</li> </ul>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Xerostomía</li> <li>● Deglución post-reflujo alterada</li> </ul>                                                                                                                                        |
| <b>Cuerpo esofágico</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Peristalsis primaria y secundaria intactas</li> <li>● Uniones celulares esofágicas intactas</li> </ul>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Trastornos de motilidad esofágica</li> <li>● Peristalsis fragmentada</li> <li>● Motilidad esofágica inefectiva</li> <li>● Contractilidad ausente</li> <li>● Dilatación de espacios celulares</li> </ul> |
| <b>Unión gastroesofágica</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● TLESR infrecuentes</li> <li>● Tono del EII intacto</li> <li>● EEI superpuesto a la crura diafragmática</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● TLESR frecuentes</li> <li>● EII hipotenso</li> <li>● Hernia hiatal</li> </ul>                                                                                                                           |
| <b>Estómago</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Vaciamiento gástrico normal</li> </ul>                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Retraso en el vaciamiento gástrico</li> <li>● Estados hipersecretores</li> </ul>                                                                                                                        |

**Tabla 2.**  
Mecanismos fisiopatológicos a nivel de la unión gastroesofágica.<sup>6</sup>

## DIAGNOSTICO DEL PACIENTE CON ERGE

El diagnóstico de ERGE se puede realizar en la mayoría de los escenarios por clínica y basado en la anamnesis y los hallazgos objetivos de la exploración física con el fin de iniciar tratamiento empírico con IBP en ausencia de datos de alarma.<sup>16</sup>

### Evaluación clínica y reto con IBP

Los síntomas típicos de la ERGE son pirosis (sensación de quemadura en la región retroesternal) y regurgitación (percepción de regreso contenido gástrico que puede llegar hasta la boca u orofaringe), estos síntomas se presentan en el 75 a 98% y 48 a 91% de los casos respectivamente<sup>1</sup> y son los más confiables para establecer el diagnóstico de ERGE si se basa solamente en la clínica.<sup>32</sup> Además de la presencia de estos síntomas el interrogatorio debe dirigirse a indagar la gravedad de los mismos, se debe indagar sobre la frecuencia durante el día, factores que exacerban los síntomas (alimentos, posición), respuesta y adecuada administración de medicamentos antirreflujo utilizado con anterioridad (incluyendo dosis, tiempo y efectos adversos) presencia de síntomas nocturnos.<sup>16</sup> Existen cuestionarios validados para ERGE (Reflux Disease Questionnaire, RDQ y Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire, GERDQ), estos tienen un rendimiento diagnóstico similar al interrogatorio clínico y exploración física, por lo que principalmente se utilizan en estudios de investigación.<sup>32</sup> En el estudio DIAMOND33, el diagnóstico de ERGE por RDQ tuvo una sensibilidad del 62% y especificidad del 67% en comparación con el diagnóstico clínico por gastroenterólogos que tuvo una sensibilidad del 67% y especificidad del 70%. Respecto a los síntomas extraesofágicos (tos crónica, laringitis crónica y asma)<sup>1</sup> es importante destacar, que estos raramente ocurren en ausencia de sin síntomas típicos de reflujo (pirosis y regurgitación). En aquel paciente que solo presenta de manera aislada síntomas extraesofágicos la probabilidad que respondan únicamente al tratamiento supresor de ácido es prácticamente nula.<sup>32</sup> Los consensos internacionales<sup>1-3,34</sup> se recomiendan que en pacientes en los que se integre el diagnóstico clínico de ERGE sin signos de alarma (disfagia, hemorragia o pérdida de peso) puede iniciarse un reto terapéutico con IBP. El reto terapéutico con IBP es una intervención, simple y razonable para apoyar el diagnóstico de la ERGE, aquellos pacientes que presentan una respuesta adecuada, se asume la presencia de ERGE.<sup>32</sup> La principal desventaja de esta intervención es que la falta de estandarización de las dosis, duración y definición de respuesta al tratamiento (la mayoría de los autores toma un 50% de mejora en síntomas como respuesta positiva). Esta intervención tiene una sensibilidad del 71 a 78% y especificidad del 44 a 54% para el diagnóstico de ERGE.<sup>3,32</sup> Algunas de las desventajas de la prueba terapéutica es que solo

el 69% de los pacientes con esofagitis erosiva, 49% con enfermedad por reflujo esofágico no erosiva (NERD, por sus siglas en inglés) y 35% de los pacientes con pirosis funcional (endoscopia y pH-metría normal) presentaron alivio sintomático posterior al reto terapéutico con IBP.<sup>35</sup> Debemos tomar en cuenta que esta intervención conduce al sobre diagnóstico de pacientes con ERGE así como sobre prescripción de IBP, sin embargo, es menos costoso que la realización de pruebas diagnósticas invasivas.<sup>3</sup>

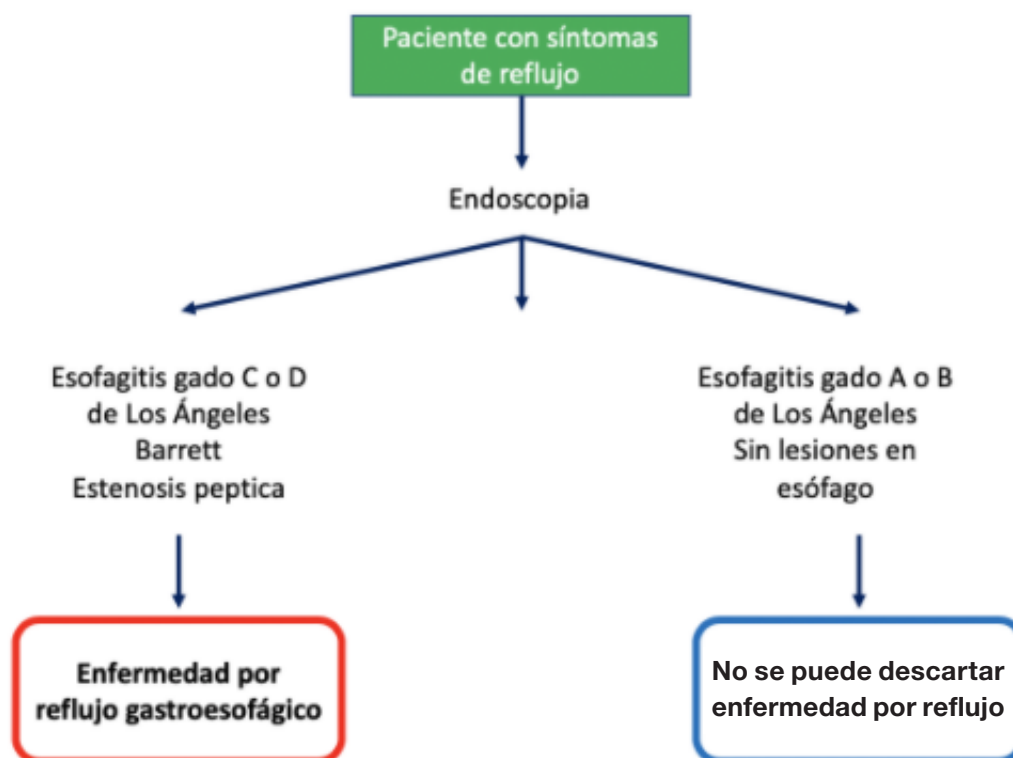
### Endoscopia

La endoscopia está indicada en pacientes con signos de alarma y aquellos que no responden al reto terapéutico con IBP con la finalidad de evaluar las complicaciones de la ERGE (p.ej. estenosis péptica) y detectar diagnósticos alternativos (p.ej. cáncer de esófago).<sup>3</sup> La endoscopia nos permite clasificar a los pacientes en dos fenotipos de la enfermedad; 1 enfermedad siempre y cuando los pacientes presenten erosiones esofágicas y 2 esófago de Barrett. La enfermedad erosiva se clasifica con el sistema de Los Angeles<sup>36,37</sup> nos permite describir la gravedad de estas erosiones (Tabla 3) la desventaja de esta clasificación es que no toma en cuenta las complicaciones de la ERGE ni el esófago de Barrett. Se ha validado en términos de variabilidad inter-observador moderada ( $=0.4-0.51$ )<sup>37,38</sup> Es importante recalcar que la esofagitis de alto grado (Los Angeles C o D), el esófago de Barrett o la estenosis péptica son los hallazgos endoscópicos confirmatorios de la ERGE (Figura1)<sup>3</sup> La esofagitis leve grado A y B de los Angeles no hace diagnóstico objetivo de la ERGE según los consensos (Figura1), esto debido a que la esofagitis grado A se puede presentar hasta en 6% de los pacientes sanos asintomáticos.<sup>2,39</sup> Respecto a la esofagitis grado B de los Angeles existe variabilidad inter-observador para el diagnóstico por esta razón en consenso de Lyon lo clasifica como no diagnóstico objetivo. Sin embargo, la esofagitis grado B de los Angeles cuando es adecuadamente clasificada provee evidencia objetiva de la ERGE.<sup>2</sup>

| <b>Tabla 3. Sistema de clasificación de Los Ángeles para Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico(37)</b> |                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grado A</b>                                                                                          | Una (o más) ruptura (s) de la mucosa menores a 5 mm que no se extienden más allá de dos pliegues mucosos.       |
| <b>Grado B</b>                                                                                          | Una (o más) ruptura (s) de la mucosa mayores a 5 mm que no se extienden más allá de dos pliegues mucosos.       |
| <b>Grado C</b>                                                                                          | Una (o más) ruptura (s) de la mucosa entre dos pliegues mucosos que abarcan menos del 75% de la circunferencia. |
| <b>Grado D</b>                                                                                          | Una (o más) ruptura (s) de la mucosa que abarcan más del 75% de la circunferencia.                              |

**Tabla 3.**

Sistema de clasificación de Los Ángeles para Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico<sup>36</sup>

**Figura 1**

Diagnóstico de ERGE por endoscopia, esofagitis graves y complicaciones de la ERGE confirman diagnóstico<sup>3</sup>



Los hallazgos de esofagitis erosiva se encuentran únicamente en el 30% de los pacientes con ERGE sin tratamiento y en menos del 10% de los pacientes con ERGE bajo tratamiento con IBP.<sup>3, 32</sup> La endoscopia tiene una sensibilidad del 50 a 62%<sup>40,41</sup> y especificidad del 90 a 95%<sup>42</sup> para el diagnóstico de la ERGE.

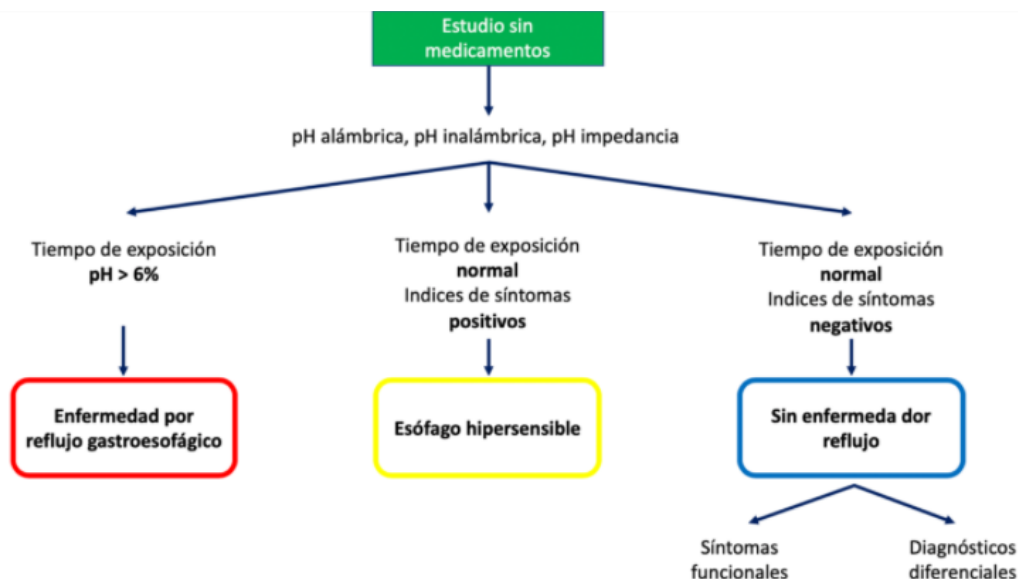
### Biopsia

Los hallazgos histológicos clásicos de la ERGE son hiperplasia epitelial (células basales y elongación piliar), infiltración de células inflamatorias (neutrófilos y eosinófilos) y dilatación de los espacios intercelulares (DEI).<sup>43</sup> Actualmente, se recomienda realizar biopsia esofágica únicamente ante la sospecha de esófago de Barrett y para excluir esofagitis eosinofílica (EoE), ya que estos pacientes pueden presentarse con los síntomas típicos de ERGE pero con hallazgos endoscópicos normales en menos del 10% de los casos.<sup>32</sup> La concordancia inter observador en patólogos expertos para diagnóstico de la ERGE en la biopsia esofágica alcanza el 90.7% ( $=0.89$ )<sup>44</sup> asimismo tiene una sensibilidad del 15 a 40%<sup>45</sup> y especificidad del 80%.<sup>43</sup> La DEI fue descrita por Hopwood y colaboradores<sup>45</sup> por microscopía electrónica y se define como el incremento del espacio entre las células escamosas (0.47 a 2.4  $\mu\text{m}$ ) predominantemente en la membrana basal.<sup>43</sup> En microscopía de luz, la DEI se caracteriza por espacios intercelulares irregulares con separación desigual de las membranas celulares

y desprendimiento de los desmosomas.<sup>46</sup> La prevalencia de DEI en ERGE varía del 67 a 94%<sup>44</sup> y tiene una buena concordancia inter-observador ( $=0.75$ )<sup>46</sup> Se ha propuesto que la DEI mayor a 0.74  $\mu\text{m}$  se considere como marcador de daño por exposición al ácido.<sup>47</sup> La utilidad de la DEI en ERGE refractario se ha estudiado, la DEI media es mayor en pacientes con ERGE en comparación con controles sanos (0.87 vs. 0.32  $\mu\text{m}$ ) y pirosis funcional (0.87 vs. 0.42  $\mu\text{m}$ ).<sup>48</sup> En un futuro, la medición de la DEI puede ser útil para distinguir a estos grupos de pacientes.

### Monitorización ambulatoria del reflujo

Este procedimiento está indicado en aquellos pacientes con endoscopia normal y síntomas de reflujo, pacientes con síntomas atípicos o cuando se contemple la cirugía antirreflujo. La monitorización ambulatoria brinda evidencia confirmatoria de ERGE en aquellos pacientes que no presentan datos endoscópicos.<sup>3</sup> El objetivo principal es establecer el tiempo al cual está expuesto el esófago distal al reflujo ácido ( $\text{pH} < 4.0$ ) para poder clasificar en tiempo de exposición normal o patológico, además de evaluar la relación temporal de los eventos de reflujo con los síntomas reportados.<sup>32</sup> En todos aquellos pacientes que no se ha podido demostrar la ERGE (no se tiene un diagnóstico objetivo), se recomienda la pH-metría. Esta debe ser realizada sin tratamiento antirreflujo con IBP3 (Figura2).

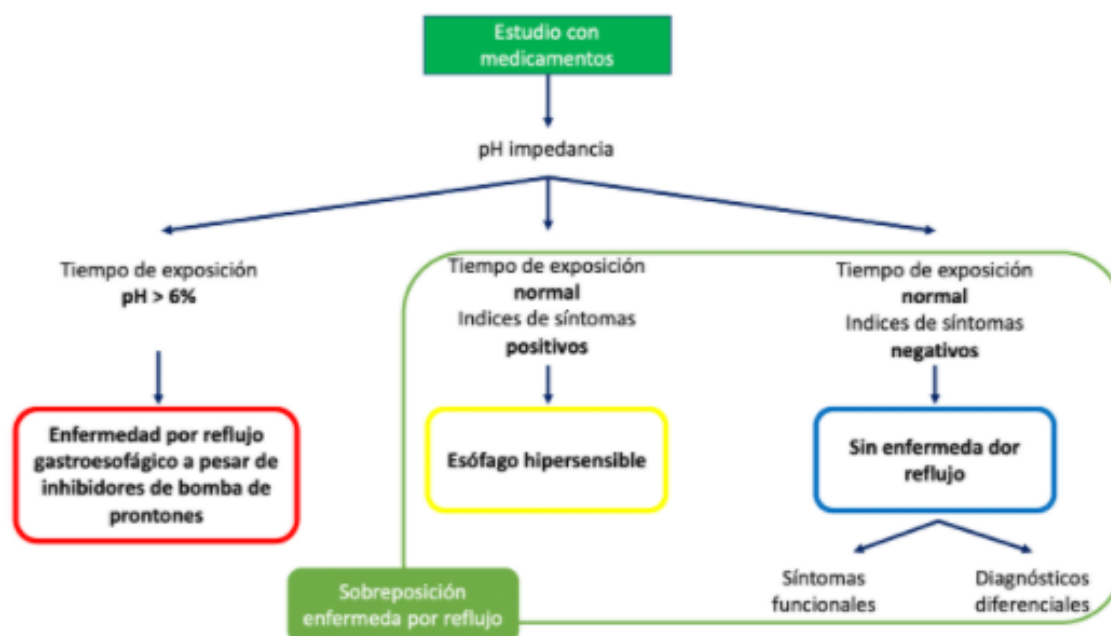


**Figura 2**

pH-metría sin inhibidores de bomba de protones, con la finalidad de tener diagnostico objetivo de reflujo en pacientes sin esofagitis grave.<sup>3</sup>

Arti

En los pacientes con ERGE demostrada (esofagitis C o D de Los Angeles, esófago de Barrett o pH-metría anormal previa) que presenten persistencia de síntomas deben ser evaluados bajo doble dosis de IBP para establecer la correlación entre los síntomas refractarios y los episodios de reflujo, con la finalidad de evaluar superposición de ERGE y trastornos funcionales como pirosis funcional o esófago hipersensible, también es de utilidad para excluir la supresión inadecuada del ácido o mal apego terapéutico (Figura 3)<sup>3</sup>



**Figura 3**

pH-metría con inhibidores de bomba de protones en aquellos pacientes que tienen diagnóstico objetivo por endoscopia (esofagitis grave) o pH-metría previa positiva con tiempo de exposición mayor a 6%.<sup>3</sup>

### pH-metría con catéter

Se utiliza un catéter colocado vía transnasal para medir el pH en el esófago distal por 24 horas, este catéter es colocado a 5 cm del esfínter esofágico inferior.<sup>31</sup> El tiempo de exposición esofágica al ácido (AET, por sus siglas en inglés) es el indicador más útil para valorar la ERGE. Por consenso se define un AET <4% como normal y AET >6% como anormal, mientras el rango entre 4 a 6% lo define como inconcluso.<sup>3,34</sup> En este grupo de pacientes tenemos que echar mano de otros parámetros como la impedancia basal nocturna, número de episodios por impedancia o incluso los datos de la biopsia esofágica.<sup>3</sup> (Figura 4).



**Figura 4**

Diagnóstico objetivo de la ERGE basado según el consenso de Lyon<sup>3</sup>

### pH-metría inalámbrica

Se utiliza el sistema de cápsula Bravo® (Medtronic Bravo pH System)<sup>49</sup> esta capsula se coloca en el esófago distal durante la endoscopia. Se fija a 6cm del EEI por medio de vacío, transmite por radiofrecuencia a un dispositivo externo que porta el paciente. Tiene la ventaja de ser mejor tolerado que el catéter transnasal, además, puede monitorizar hasta por 96 horas al paciente con lo que mejora la sensibilidad de 58% a las 24 horas, 68% a las 48 horas y 87% a las 72 horas.<sup>50</sup>

### pH-metría con impedancia

Es considerado del “estándar de oro” ya que caracteriza los eventos de reflujo tanto con un electrodo para pH y una serie de electrodos para impedancia, con lo que puede detectar todo tipo de reflujo (líquido, gaseoso o mixto) independientemente de la acidez, además que define la dirección del mismo.<sup>3</sup> A través de la impedancia se clasifica en reflujo en dos grupos: reflujo ácido ( $\text{pH} < 4$ ) y no ácido ( $\text{pH} \geq 4$ ); éste último se puede subclasificar en reflujo ácido débil ( $\text{pH} \geq 4$  y  $< 7$ ) y reflujo alcalino débil ( $\text{pH} \geq 7$ )<sup>32</sup> El reflujo no ácido también puede causar síntomas indistinguibles a los ocasionados por reflujo ácido. El consenso de Lyon propone que más de 80 episodios de reflujo en 24 horas es definitivamente anormal, mientras que menos de 40 episodios se considera normal, mientras el intervalo intermedio se define como inconcluso.<sup>3</sup> Asimismo, este método diagnóstico puede ayudar en el diagnóstico de los trastornos funcionales de rumiación y eructos supragástricos.<sup>3</sup>

La correlación de síntomas y episodios de reflujo se realiza mediante los índices de síntomas, estos se pueden calcular para los eventos de reflujo ácido por pH y por impedancia para los eventos reflujo ácidos y no ácidos, sirven para determinar la correlación entre los síntomas del paciente y los episodios de reflujo.<sup>32</sup> Se utilizan dos índices; el índice de síntomas (SI por sus siglas en inglés) y la probabilidad de asociación con síntomas (SAP, por sus siglas en inglés). El SI es el porcentaje de eventos sintomáticos temporalmente relacionados con un episodio de reflujo y se considera positivo si es mayor de 50%.<sup>51</sup> El IS es una proporción y se considera una medida de tamaño del efecto.<sup>3</sup> La SAP se calcula en una tabla de 2 x 2, estima la probabilidad de asociación positiva entre los síntomas y episodios de reflujo a través de una prueba de chi-cuadrada modificada; se considera positivo si es mayor a 95%.<sup>52</sup> El SAP se considera una medida de probabilidad.<sup>3</sup> Si estos índices son positivos, entonces sugieren una intervención terapéutica destinada a la supresión del ácido, mientras que al encontrarse negativa apoyan que los síntomas del paciente muy probablemente no se asocian con el reflujo. Los dos índices son complementarios y no pueden compararse uno con otro, así como no deben ser utilizados de manera aislada, más bien en conjunto con

el resto de los parámetros de monitorización ambulatoria de reflujo.<sup>32</sup>

Además de los índices de síntomas, recientemente se han descrito dos nuevos parámetros que buscan su papel en el diagnóstico de la ERGE estos son el índice de ondas peristálticas inducidas por deglución post-reflujo (PSPW, por sus siglas en inglés) y la impedancia basal nocturna (MNBI, por sus siglas en inglés). La PSPW es la proporción de reflujo que producen una onda peristáltica dentro de los 30 segundos posteriores al evento de reflujo, esta onda peristáltica se detecta como una caída de la impedancia del 50% de la basal con dirección de arriba hacia abajo.<sup>31</sup> El PSPW se define como el número total de eventos de reflujo seguidos por una PSPW entre el total de eventos de reflujo y se correlaciona con la reserva de contracción esofágica.<sup>3</sup> El PSPW tuvo una sensibilidad del 100%, especificidad del 73% para diferencia la enfermedad de la enfermedad pirosis funcional y una sensibilidad del 100%, especificidad del 73% enfermedad no erosiva y pirosis funcional.<sup>53</sup> La impedancia media basal nocturna se considera una medida de permeabilidad de la mucosa en la que valores bajos reflejan la disrupción de las uniones estrechas en el epitelio del esófago.<sup>31</sup> Este parámetro se mide durante el sueño y puede distinguir la enfermedad erosiva de la no erosiva con una sensibilidad de 75%, especificidad de 93%.<sup>53</sup> También se ha estudiado como predictor de respuesta al tratamiento antirreflujo una MNBI  $< 2292 \Omega$  predice independientemente la respuesta sintomática al tratamiento antirreflujo.<sup>54</sup> Recientemente ha emergido otra modalidad para impedancia de la mucosa durante la endoscopia, con un catéter de 2 mm compuesto de sensores en forma de anillo de 360° para medir la impedancia directamente en la mucosa a través del canal de trabajo del endoscopio (Sandhill Scientific, Inc), las mediciones medias de impedancia fueron menores en los sitios de erosión de la mucosa en pacientes con ERGE  $811 \Omega$  a comparación de regiones no erosivas  $3723 \Omega$ .<sup>55</sup> Este catéter hace medición en un solo sitio de la mucosa, está en desarrollo un balón con múltiples sensores de impedancia, este hace mediciones en múltiples sitios y al parecer es útil para diferenciar entre enfermedad erosiva, no erosiva y EoE.<sup>56</sup>

### Manometría de alta resolución

El patrón de motilidad más frecuente en pacientes con ERGE es un estudio normal<sup>3</sup> algunos pacientes con ERGE pueden presentar peristalsis inefectiva o EI hipotenso, pero estos hallazgos no son específicos ni suficientes para diagnosticar la ERGE.<sup>32</sup> La principal utilidad de la manometría esofágica de alta resolución es realizar la medición para colocar el catéter de pH-metría y pH-metría con impedancia.<sup>3</sup> Además de la colocación del catéter de pH-metría la manometría

esofágica de alta resolución está indicada para descartar acalasia y otros desórdenes de la motilidad esofágica (p.ej. esclerosis sistémica) en pacientes con síntomas atribuidos a la ERGE que no responden al reto con IBP, así como en pacientes candidatos para cirugía antirreflujo.<sup>32</sup> La MAR permite además evaluar la morfología anatómica de la unión gastroesofágica a través de la clasificación de Clasificación de Chicago<sup>57,58</sup> La disfunción peristáltica se hace progresiva desde NERD hacia esofagitis erosiva y luego esófago de Barrett. Así la mayor proporción de ERGE se observa en pacientes con ausencia de la contractilidad esofágica.<sup>3</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERGE se basa tanto en medidas no farmacológicas como farmacológicas, con una amplia variedad de fármacos disponibles. La revisión exhaustiva del tratamiento está fuera del alcance de esta revisión, sin embargo, la literatura reporta que las modificaciones en el estilo de vida y recomendaciones de dieta deben individualizarse, incluyendo: control de peso que es la medida más efectiva, cese de tabaquismo, disminuir consumo de alcohol, elevar la cabecera de la cama, dormir en decúbito lateral izquierdo, evitar el consumo de alimentos al menos 2 horas antes de dormir.<sup>59</sup> Todas las guías internacionales de manejo de ERGE recomiendan los IBP, con intención diagnóstica y terapéutica inicial.<sup>1,3,13 59-63</sup> Los pacientes con ERGE erosivo se debe alcanza la cicatrización de las lesiones con la finalidad de disminuir el riesgo de complicaciones, mientras en los pacientes con NERD se deben controlar los síntomas.<sup>59</sup> No obstante, no existe un acuerdo global sobre cuál IBP iniciar, dosis, duración y meta terapéutica, por lo que el tratamiento farmacológico debe ajustarse al contexto cultural y socioeconómico. Se hace especial referencia a las Recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología<sup>59</sup> para la revisión de regímenes y dosis de los IBP, así como las guías de la Organización Mundial de Gastroenterología para el diagnóstico y tratamiento de ERGE en lugares de recursos limitados.<sup>63</sup> La guía del Colegio Americano de Gastroenterología 60 recomienda el tratamiento con IBP por 8 semanas, iniciar con una por la mañana y administrarla de 30 a 60 minutos antes de los alientos; en aquellos pacientes con respuesta parcial recomiendan incrementar la dosis a dos veces por día y en pacientes con síntomas nocturnos administrar la dosis por la noche. En aquellos pacientes que responden, se debe reducir la dosis a la mínima posible o incluso valorar administrarla a demanda o de manera intermitente. Los efectos adversos más frecuentes de los IBP son náusea, diarrea, cefalea, insomnio y anafilaxia, pero se reportan en menos del 2% de los casos.<sup>59</sup> Además de los IBP que son la piedra angular del manejo de la ERGE, las distintas guías y revisiones recomiendan para casos específicos de acuerdo con la disponibilidad en el mercado,

así como experiencia del gastroenterólogo, una amplia variedad de medicamentos que incluyen: antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, procinéticos, buspirona, mezcla de alginato de sodio con bicarbonato de sodio y carbonato de calcio. Además de baclofeno y secuestradores de ácidos biliares (colestiramina), entre otros.<sup>59, 60</sup> Por último, existen múltiples intervenciones antirreflujo, tanto quirúrgicas convencionales (p.ej. funduplicatura tipo Nissen), como endoscópicas (p.ej. mucosectomía o funduplicatura transoral), de radiofrecuencia (Stretta®), estimulación eléctrica (EndoStim) o dispositivos intraabdominales (LINX®), entre otros.<sup>32</sup>

Hablando de los procedimientos antirreflujo es importante resaltar que Asociación Americana de Gastroenterología 60 recomienda que la cirugía antirreflujo puede ofrecerse en pacientes con ERGE diagnosticado de manera objetiva que además los síntomas respondan al tratamiento con IBP.

## CONCLUSIONES

La ERGE a pesar de su alta prevalencia en la población general, aun presenta retos para el médico de atención primaria, médico internista y gastroenterólogo. El reto terapéutico con IBP continúa siendo la primera alternativa diagnóstica y terapéutica, pero existe una cascada de alternativas tanto diagnósticas y como terapéuticas para el grupo de pacientes con síntomas refractarios que ameritan un abordaje específico. Por último, la cirugía antirreflujo y las intervenciones no farmacológicas tienen indicaciones específicas por lo que no pueden considerarse como tratamiento de primera línea en la población general.



## REFERENCIAS

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20; quiz 43.
2. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):767-76.
3. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout A, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62.
4. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016.
5. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80.
6. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP, et al. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):665-76.
7. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2128-38.
8. Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Bosques-Padilla F. Síntomas Gastrointestinales en México. In: Remes-Troche JM, editor. *Un estudio epidemiológico SIGAME2015*.
9. Huerta-Iga F. Epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. In: Remes-Troche JM, editor. *Un estudio epidemiológico SIGAME2015*. p. 27-47.
10. Velarde-RuizVelasco JA, Morales-Arambula M, Coss-Adame E, Escudero OGM, Flores-Rendón R, Vázquez-Elizondo G, et al. Prevalencia de sobreposición de trastornos funcionales digestivos: resultados de un estudio nacional (SIGAME 2). *Revista Médica MD*. 2019;10(2):107 - 12.
11. Social IGdS. Guía de Bolsillo de Reflujo Gastroesofágico. GPC-BE-No-04 2002;Guatemala.
12. Harnik IG. Gastroesophageal Reflux Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2015;163(1):ITC1-ITC.
13. 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(7):1024-31.
14. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):277-88.
15. Nabi Z, Reddy DN. Update on Endoscopic Approaches for the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(7):369-76.
16. Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, Roark R, Bilal M, Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon*. 2020;66(1):100848.
17. Zachariah RA, Goo T, Lee RH. Mechanism and Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):209-26.
18. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut*. 1988;29(8):1020.
19. Liu J, Pehlivanov N, Mittal RK. Baclofen blocks LES relaxation and crural diaphragm inhibition by esophageal and gastric distension in cats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002;283(6):G1276-G81.
20. Ireland AC, Holloway RH, Toouli J, Dent J. Mechanisms underlying the antireflux action of fundoplication. *Gut*. 1993;34(3):303-8.
21. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. The role of hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2004;16(9):831-5.
22. Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, Fox M, Keller J, Pandolfino JE, et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(12).
23. Nicodeme F, Pipa-Muniz M, Khanna K, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(3):353-60.
24. Mittal RK, Balaban DH. The Esophagogastric Junction. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(13):924-32.
25. Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJM, Aye RW, Mercer CD, Low DE, et al. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1996;44(5):541-7.
26. Curcic J, Roy S, Schwizer A, Kaufman E, Forras-Kaufman Z, Menne D, et al. Abnormal structure and function of the esophagogastric junction and proximal stomach in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):658-67.
27. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, Shlein RD, Goldberg HE, Biener A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *The American Journal of Medicine*. 1991;90(1):701-6.
28. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms

and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):414-21.

**29.** Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, Huo X, Pham TH, Cipher DJ, et al. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA*. 2016;315(19):2104-12.

**30.** Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1776-84.

**31.** Jiang Y, Clarke JO. New Developments in the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020.

**32.** Vela MF. Diagnostic work-up of GERD. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014;24(4):655-66.

**33.** Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schoning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut*. 2010;59(6):714-21.

**34.** Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1-15.

**35.** Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(12):1360-6.

**36.** Sami SS, Ragunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013;1(1):103-4.

**37.** Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172.

**38.** Lee SH, Jang BI, Kim KO, Jeon SW, Kwon JG, Kim EY, et al. Endoscopic experience improves interobserver agreement in the grading of esophagitis by Los Angeles classification: conventional endoscopy and optimal band image system. *Gut Liver*. 2014;8(2):154-9.

**39.** Takashima T, Iwakiri R, Sakata Y, Yamaguchi D, Tsuruoka N, Akutagawa K, et al. Endoscopic reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in young healthy Japanese volunteers. *Digestion*. 2012;86(1):55-8.

**40.** Dent J, Brun J, Fendrick A, Fennerty M, Janssens J, Kahrlas P, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44 Suppl 2(Suppl 2):S1-S16.

**41.** Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery*. 1987;102(4):575-80.

**42.** Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1994;4(4):677-98.

**43.** Allende DS, Yerian LM. Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease: The Pathologist's Perspective. *Advances in Anatomic Pathology*. 2009;16(3):161-5.

**44.** Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(10):2299-306.

**45.** Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. *The Journal of Pathology*. 1979;129(4):161-7.

**46.** Solcia E, Villani L, Luinetti O, Trespi E, Strada E, Tinelli C, et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Archiv*. 2000;436(3):207-16.

**47.** Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, Cenacchi G, Areni A, Scialpi C, et al. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;18(5):525-32.

**48.** Vela MF, Craft BM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):844-50.

**49.** Pandolfino J. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(4):740-9.

**50.** Scarpulla G, Camilleri S, Galante P, Manganaro M, Fox M. The impact of prolonged pH measurements on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: 4-day wireless pH studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2642-7.

**51.** Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(4):358-61.

**52.** Weusten BLAM, Roelofs JMM, Akkermans LMA, Van Berge-Henegouwen GP, Smout APM. The symptom-association probability: An improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1741-5.

**53.** Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Tolone S, Furnari M, Martinucci I, et al. The added diagnostic value of postreflux swallow-induced

peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(3).

**54.** Patel A, Wang D, Sainani N, Sayuk GS, Gyawali CP. Distal mean nocturnal baseline impedance on pH-impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(8):890-8.

**55.** Saritas Yuksel E, Higginbotham T, Slaughter JC, Mabary J, Kavitt RT, Garrett CG, et al. Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1110-6.

**56.** Patel DA, Higginbotham T, Slaughter JC, Aslam M, Yuksel E, Katzka D, et al. Development and Validation of a Mucosal Impedance Contour Analysis System to Distinguish Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1617-26 e1.

**57.** Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1056-63.

**58.** Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-74.

**59.** Huerta-Iga F, Bielsa-Fernandez MV, Remes-Troche JM, Valdovinos-Diaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL, en representacion del Grupo para el estudio de la E. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: recommendations of the Asociacion Mexicana de Gastroenterologia. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81(4):208-22.

**60.** Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308-28; quiz 29.

**61.** Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1383-91, 91 e1-5.

**62.** Excellence NIHC. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE Guidelines. 2019;Clinical Guideline 184.

**63.** Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467-78.

## ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO REFRACTARIA A INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

<sup>1</sup>Valdivinos, Miguel A. <sup>2</sup>Bartnicki, Isaac.

<sup>1</sup>Unidad de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX, MEXICO

<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

### Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) refractaria se define como la falla a la terapia con doble dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes con evidencia objetiva de ERGE. Es una causa frecuente de consulta al gastroenterólogo. Diversas causas explican la refractariedad al tratamiento siendo la asociación con trastornos funcionales esofágicos como pirosis funcional, la más común. El diagnóstico implica la realización de endoscopia, manometría y pH-impedancia esofágica de 24 horas. El tratamiento incluye medidas que optimizan la terapia antisecretora, protegen la mucosa esofágica, mejoran la función de la barrera antirreflujo o disminuyen la hipersensibilidad esofágica.

Palabras clave: ERGE refractaria, inhibidores de bomba de protones, pirosis funcional

### Abstract

Refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) is defined as failure to respond to double doses of proton pump inhibitors in patients with objective evidence of GERD. Several causes are implicated in the PPI treatment failure including the association with functional esophageal disorders such as functional heartburn. Endoscopy, esophageal manometry and pH-impedance are the diagnostic tools in refractory GERD. Optimization of antisecretory therapy, esophageal mucosal protection, improving of antireflux barrier and use of neuromodulators are the effective therapeutic modalities in refractory GERD.

Key words: refractory GERD, proton pump inhibitors, functional heartburn

### Introducción

La falta de respuesta al tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP) es actualmente el motivo de consulta más común de los pacientes con enfermedad por reflujo (ERGE) que acuden al gastroenterólogo. No existe un consenso para definir la ERGE refractaria. La mayoría de los expertos consideran que los pacientes con evidencia objetiva de ERGE que no responden a doble dosis de IBP deben ser considerados como refractarios. Sin embargo,

otros investigadores sugieren que la falta de respuesta sintomática a una dosis estándar de IBP es suficiente para considerar una falla a IBP, debido en parte a que para las agencias internacionales de medicamentos (p.ej. la Administración de medicamentos y alimentos o FDA por sus siglas en inglés) no existe la indicación de doble dosis de IBP para la ERGE.<sup>1</sup>

Recientemente se ha establecido que un tratamiento de IBP optimizado consiste en IBP a doble dosis con una duración de al menos 8 semanas.<sup>2</sup> Esto tiene fundamento en estudios que evaluaron la cicatrización de mucosa en esofagitis erosiva y en los cuales se demostraron mayores tasas de cicatrización de mucosa y de resolución de síntomas de pirosis en aquellos con IBP a doble dosis comparado con dosis estándar,<sup>3</sup> así como menores tasa de recaída de síntomas con 8 semanas en comparación con 4 semanas de tratamiento.<sup>4</sup>

### Evidencia objetiva de ERGE

Se ha estimado que 10 a 40% de los pacientes con ERGE no responden satisfactoriamente a una dosis estándar de IBP.<sup>1</sup> De acuerdo con los recientes consensos de Oporto y Lyon,<sup>3,4</sup> se considera que la presencia de esofagitis C o D de la clasificación de Los Angeles, esófago de Barrett o estenosis péptica son hallazgos endoscópicos que establecen el diagnóstico de certeza de ERGE. Las esofagitis A y B requerirán de mayores evidencias de ERGE que incluye la medición del reflujo gastroesofágico. Una medición del pH o pH impedancia esofágica de 24 horas con un tiempo de exposición esofágica al ácido (TEA) de más del 6% es diagnóstica de ERGE. Sin embargo, una TEA de menos del 4% descarta el diagnóstico. Un resultado entre 4 y 6% es equívoco y requerirá de evidencias adicionales que incluyen: **a)** Número de episodios de reflujo, hasta 40 episodios de reflujo se consideran normales y más de 80 es un número patológico, **b)** Índices de asociación sintomática (índice de síntomas y probabilidad de asociación sintomática) positivos, **c)** Impedancia basal y el índice de peristalsis inducida por episodios de reflujo (PSPWi por sus siglas en inglés) anormales, **d)** Biopsia esofágica con cambios sugestivos de ERGE y **e)** Manometría de alta resolución con



unión esofagogastrica hipotensa, hernia hiatal o motilidad esofágica inefectiva son también hallazgos que apoyan el diagnóstico de ERGE3-5. No obstante estos parámetros requieren de mayores estudios para validarlos.

### Causas de ERGE refractaria

Todos los pacientes que presentan síntomas de ERGE a pesar de tratamiento con IBP deben ser evaluados para excluir causas que pueden confundirse con ERGE e incluyen acalasia, esofagitis por píldoras, esofagitis eosinofílica, gastrinoma. Si clínicamente no existen datos que sugieran estos diagnósticos diferenciales, se debe verificar el apego al tratamiento y el horario de la toma del IBP en relación con los alimentos, ya que éstas son las causas más comunes de ERGE refractaria.<sup>1,2</sup>

Los mecanismos que pueden explicar la refractariedad al tratamiento con IBP en la ERGE incluyen: **1)** Barrera antirreflujo anormal que ocurre en los casos con una incompetencia del EEI o en la presencia de hernia hiatal. **2)** Eliminación deficiente del ácido refluído por peristalsis esofágica fallida y por disminución de la secreción salival. **3)** Resistencia epitelial disminuida identificada en las biopsias esofágicas con cambios inflamatorios, elongación de papilas y espacios intercelulares aumentados. **4)** Vaciamiento gástrico retrasado, condición que ocurre en 30% de los pacientes con ERGE y favorece los episodios de reflujo y una mayor secreción de ácido gástrico. **5)** Asociación con trastornos funcionales como la pirosis funcional (PF) definida por la presencia de pirosis en ausencia de reflujo ácido o no ácido anormales y falta de correlación sintomática con los episodios de reflujo o la hipersensibilidad al reflujo (HR) definida por un TEA normal y una correlación sintomática positiva, son trastornos funcionales que pueden asociarse a la ERGE. Se ha estimado que la PF y la HR representan del 60 al 90% de los casos de falta de respuesta a doble dosis de IBP.<sup>1,2,7</sup>

### Pruebas diagnósticas

La persistencia de síntomas después de un tratamiento adecuado con doble dosis de IBP obliga a una evaluación diagnóstica sistematizada. Los expertos sugieren realizar una endoscopia del tubo digestivo superior con el objeto de identificar causas como la esofagitis inducida por fármacos y la eosinofílica. La manometría esofágica se recomienda con 3 propósitos: **a)** Para descartar la presencia de acalasia, condición que puede confundirse con síntomas de ERGE, **b)** Para investigar la presencia de eructos supra gástricos o rumiación, trastornos que pueden simular o coexistir con síntomas de ERGE y **c)** Para la localización del esfínter esofágico inferior (EEI) y colocación apropiada de electrodos de pH esofágico.<sup>3,4</sup>

La prueba diagnóstica más útil en casos de ERGE refractaria es la medición ambulatoria de la impedancia intraluminal y el pH esofágicos de 24 h (pH-impedancia). Esta prueba permite la identificación de los tipos de reflujo (ácido, débilmente ácido y alcalino) y establecer la correlación de los síntomas con los episodios de reflujo.<sup>3-5</sup> La pH-impedancia diagnostica los casos de pirosis funcional y de hipersensibilidad al reflujo. La pirosis funcional se caracteriza por endoscopia negativa, pH-impedancia con TEA normal y asociación sintomática negativa. La hipersensibilidad al reflujo se diagnostica por endoscopia negativa, TEA normal y asociación sintomática positiva. La asociación sintomática se evalúa mediante el índice de síntomas y la probabilidad de asociación sintomática. 1(Figura 1).

La pH-impedancia en los casos de ERGE refractaria debe realizarse bajo tratamiento con doble dosis de IBP en aquellos pacientes.<sup>3,4</sup>

### Tratamiento médico

La terapia farmacológica de la ERGE refractaria incluye diversas estrategias: a) Mejorar la supresión del ácido gástrico, b) Disminuir el número de episodios de reflujo, c) Mejorar el vaciamiento gástrico, d) Proteger la mucosa esofágica y e) Disminuir la hipersensibilidad esofágica.<sup>6-10</sup>

#### Mejorar la terapia supresora de ácido.

Existen diversas estrategias para incrementar la inhibición de la secreción de ácido que incluyen:

Adicionar un antagonista de receptores a histamina tipo 2 (ARH2) al tratamiento con doble dosis de IBP. Se ha demostrado que la administración de una dosis nocturna de un ARH2 puede corregir el escape nocturno de ácido que ocurre en pacientes bajo terapia con doble dosis de IBP. Sin embargo, no se ha comprobado su beneficio clínico y existe el inconveniente de la taquiflaxia al ARH2, la cual se presenta a partir de la tercera semana de uso.<sup>11</sup>

Los bloqueadores de ácido potasio-competitivos (P-CAB por sus siglas en inglés) son una nueva clase de antiseoretos que inducen una supresión del ácido gástrico más potente y de mayor duración. El vonoprazan ha demostrado no ser inferior al lansoprazol en la cicatrización de esofagitis leves y graves con una recurrencia menor al 10%.<sup>12</sup>

Vonoprazan también ha sido efectivo en el manejo de la ERGE no erosiva y en el tratamiento de la ERGE que no responde a IBP.<sup>12</sup> Estos estudios fueron realizados en población asiática y esperamos los resultados del uso de vonoprazan en población latina.

#### Disminuir el número de episodios de reflujo

Combinación de un inhibidor de las relajaciones transitorias del EEI (IRTEEI) al tratamiento con



IBP. De los agonistas GABAB ensayados, el baclofeno es el único agente IRTEEI disponible actualmente.<sup>13</sup> Los estudios con baclofeno han mostrado una reducción de 40% de las RTEEI. El uso concomitante de este agente con IBP puede mejorar los síntomas en un subgrupo de casos refractarios.<sup>13</sup> Sin embargo, los eventos adversos del baclofeno sobre el sistema nervioso central limitan su uso.

### **Mejorar el vaciamiento gástrico**

El retraso en el vaciamiento gástrico puede ocurrir en la ERGE y el uso de gastroprocinéticos, está justificado en pacientes con síntomas de gastroparesia. Sin embargo, el uso de procinéticos en la ERGE sin síntomas de retraso del vaciamiento gástrico es cuestionable. Un metaanálisis reciente evaluó el uso de procinéticos combinados con IBP versus IBP y placebo. Los resultados no mostraron que la terapia combinada con procinético sea mejor que con placebo.<sup>14</sup> Se requieren de ensayos controlados con nuevos procinéticos como prucaloprida y acetaminofeno en la ERGE.

### **Mejorar la hipersensibilidad esofágica**

Los neuromoduladores del dolor visceral como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptura de serotonina y los inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina han mostrado mejorar el dolor en los casos de dolor torácico no cardíaco.<sup>15</sup> Aunque existen pocos estudios, los neuromoduladores del dolor visceral pueden ser una opción en casos de ERGE refractaria con hipersensibilidad al reflujo y en los casos de pirosis funcional.

### **Proteger la mucosa esofágica**

Los alginatos solos o combinados con antiácidos han mostrado ser superiores al placebo y a los antiácidos no absorbibles en el control de los síntomas de la ERGE. También han mostrado ser útiles combinados con los IBP. Su mecanismo de acción se basa en formar una balsa protectora en la unión esofagogástrica que evita el reflujo postprandial de la bolsa de ácido al esófago y evitar el daño a la mucosa esofágica.<sup>16</sup>

Recientemente, una fórmula bioadhesiva con ácido hialurónico y sulfato de condroitina sola o en combinación con IBP ha mostrado ser superior al placebo en ensayos controlados.<sup>17</sup>

Se requiere de un mayor número de estudios con muestras grandes de pacientes para conocer la eficacia de estos dos agentes protectores de la mucosa esofágica.

### **Tratamientos quirúrgicos y endoscópicos**

#### **Funduplicatura laparoscópica**

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

positiva.<sup>18,19</sup> Un estudio reciente que comparó funduplicatura de Nissen con IBP + baclofeno y con IBP solo en ERGE refractaria demostró que la funduplicatura fue superior a los 12 meses que los otros 2 tratamientos farmacológicos.<sup>20</sup>

**Sistema magnético de aumento del esfínter o LINX.**

El sistema magnético de aumento del esfínter (MAS por sus siglas en inglés) es una técnica quirúrgica en la cual mediante laparoscopia se inserta un anillo magnético alrededor del EEI con el objetivo de aumentar la presión en la unión esofagogástrica mediante atracción magnética. En un estudio multicéntrico la aplicación de este dispositivo disminuyó la prevalencia de esofagitis en un 28%.<sup>20,21</sup> Los desenlaces posteriores a la reparación quirúrgica de hernias mejoraron de forma significativa con el empleo del dispositivo. El efecto adverso más frecuente es disfagia y las tasas de migración del dispositivo y de erosiones son menores al 0.15%.<sup>22</sup> Se requieren estudios con el MAS en ERGE refractaria.

#### **Estimulación eléctrica del EEI o EndoStim**

Este sistema consiste en un estimulador eléctrico implantable que administra energía eléctrica al EEI. Este ha demostrado un perfil de seguridad excelente con y resultados efectivos antirreflujo.<sup>23</sup> Es un procedimiento reversible y una ventaja de este dispositivo es que no tiene efectos en la motilidad esofágica ni en la relajación del EEI, convirtiéndolo en un procedimiento alternativo para pacientes con motilidad esofágica anormal. Es útil en mejorar los síntomas de ERGE en estudios abiertos y mantiene intacta la capacidad de eructar y vomitar.<sup>24</sup> Se requieren ensayos clínicos controlados con este procedimiento.

#### **Derivación gastroyeyunal en Y de Roux**

Es el procedimiento de elección en obesos mórbidos con ERGE.<sup>25,26</sup> Entre los efectos adversos más frecuentes destacan las deficiencias nutricionales a largo plazo.

#### **Funduplicatura Transoral (TIF)**

Es un procedimiento endoluminal que tiene como objetivo restaurar la barrera física de la UEG. Varios estudios han demostrado mejoría en síntomas al compararlos con IBP y procedimientos simulados, sin embargo, su efectividad disminuye a los 12 meses de seguimiento.<sup>27</sup> En un metaanálisis la funduplicatura transoral no fue superior a la laparoscópica en disminución de la esofagitis e incremento de la presión del EEI.<sup>28</sup> La tasa de efectos adversos incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal fue de 2.4%.<sup>29</sup>

#### **Engrapadora quirúrgica ultrasónica o Medigus**

Es un procedimiento similar al TIF en el que se realiza una funduplicatura endoscópica de 270°. Un estudio prospectivo multicéntrico demostró una mejoría en calidad de vida en un 73% de los pacientes y un 65% suspendieron el IBP.<sup>29</sup> En un seguimiento a 4 años un 69% de pacientes se

encontraba sin IBP y con mejoría en los síntomas con respecto a los basales.<sup>30</sup> Al compararlo con funduplicatura Nissen o Toupet la duración del procedimiento fue mayor con Medigus con una mejoría de síntomas discretamente menor en este último.<sup>31</sup>

### Radiofrecuencia (Stretta)

Consiste en administrar energía por radiofrecuencia en el EEL por vía endoscópica. Aunque algunos estudios han demostrado mejoría en los síntomas y disminución del uso de IBP con la radiofrecuencia,<sup>32</sup> un metaanálisis reciente mostró que este procedimiento no es efectivo en la ERGE. No se recomienda su uso en ERGE refractaria.<sup>33</sup>

### Mucosectomía antirreflujo (ARMS)

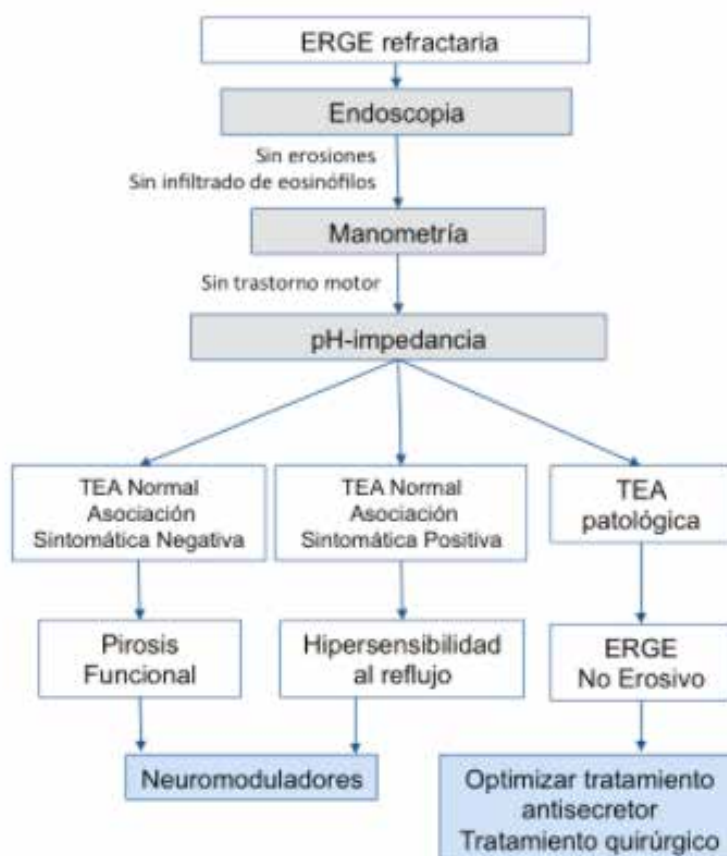
Consiste en una mucosectomía semicircunferencial combinada con una plicación del cardias de pared completa. Recientemente, en el continente asiático se han reportado los desenlaces de este procedimiento endoscópico, si bien los resultados son prometedores en cuanto a control de síntomas y mejoría de parámetros antirreflujo, se requieren estudios a largo plazo para poder establecer la eficacia del

tratamiento.<sup>34</sup>

### Conclusiones

La ERGE refractaria es un motivo de consulta frecuente para el gastroenterólogo. La falta de apego al tratamiento o un horario de dosis inapropiado con las comidas son las causas más comunes de falla a los IBP, seguidas de la pirosis funcional. La evaluación diagnóstica apropiada del paciente es fundamental para el correcto tratamiento de la ERGE refractaria. La pH-impedancia es la prueba más útil para identificar los diferentes fenotipos de la ERGE. Las estrategias terapéuticas son diversas e incluyen la mejoría en la supresión del ácido, disminución de los episodios de reflujo, mejoría del vaciamiento gástrico y de la hipersensibilidad esofágica y la protección de la mucosa del esófago. Los tratamientos quirúrgicos y endoscópicos son una alternativa a la terapia farmacológica en pacientes bien seleccionados.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la ERGE refractaria. TEA =Tiempo de exposición al ácido



## Referencias

1. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*. 2009;58:295-306.
2. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF, et al. Esophagus Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2018;1-7.
3. Roman CP, Gyawali S, Savarino R, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastroesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;1-15.
4. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;1351-1362.
5. Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC, et al. Efficacy of Esophageal Impedance / pH Monitoring in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease , on and off Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:743-748.
6. Chey WD, Mody RR, Wu EQ. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community- based survey. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1869-78.
7. Trial R, Fass R, Sontag SJ, et al. Treatment of Patients With Persistent Heartburn Symptoms: A Double-Blind, Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;50-56.
8. Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. 1998;1235-1240.
9. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD003244.
10. Mainie I, Tutuian R, Shay S. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006;55:1398-1402.
11. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term Effect of H<sub>2</sub> RA Therapy on Nocturnal Gastric Acid Breakthrough. *Gastroenterology*. 2002;122:625-632.
12. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Randomised clinical trial: vonoprazan , a novel potassium-competitive acid blocker , vs . lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015.
13. Boeckxstaens GUYE, Beaumont H, Mertens V, Denison H, Ruth M. Effects of Lesogaberan on Reflux and Lower Esophageal Sphincter. *Gastroenterology*. 2010;139:409-417.
14. Ren L, Chen W, Qian L, Li S, Gu M, Shi R. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2412-2419.
15. Handa M, Mine K, Yamamoto H. Antidepressant treatment of patients with diffuse esophageal spasm: a psychosomatic approach. *J Clin Gastroenterol*. 1999;28:228-32.
16. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis esophagus*. 2017;30:1-9.
17. Savarino V, Pace F, Scarpignato C. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive re flux disease – ef facy of Esoxx , a hyaluronic acid – chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:631-642.
18. Antoniou S, Delivorias P, Antoniou GA. Symptom- focused results after laparoscopic fundoplication for refractory gastroesophageal reflux disease – a prospective study. *Arch Surg*. 2008;393:979-84.
19. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastrooesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 2006;93:1483-7.
20. Spechler SJ, Lee RH, Smith BR, et al. A VA cooperative, randomized trial of medical and sugical treatments for patientes with heartburn that is refractory to proton pump inhibitors. *Gastroenterology*. 154(6):S-129.
21. Azagury D, Morton J, Morton J. Surgical Anti-Reflux Options Beyond Fundoplication. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;17-20.
22. Yadlapati R, Kelli D. Proton Pump Inhibitor – Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin NA*. 2019;103(1):15-27.
23. Rodriguez L, Rodriguez P, Gomez B, et al. Two-year results of intermittent electrical stimulation of the lower esophageal sphincter treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgery*. 2015;556-567.
24. Akiyama J, Kuribayashi S, Baeg MK, et al. Current and future perspectives in the management of gastroesophageal reflux disease. *Ann NY Acad Sci*. 2018;1-14.
25. Patterson EJ, Davis DG, Khajanchee Y, et al. Comparison of objective outcomes following laparoscopic Nissen fundoplication vs laparoscopic gastric bypass in the morbidly obese with heartburn. *Surg Endosc*. 2003;1561-1565.
26. Stefanidis D, Navarro F, Heniford BT. Laparoscopic fundoplication takedown with conversion to Roux-en-Y gastric bypass leads to excellent reflux control and quality of life after fundoplication failure. 2012;3521-3527.

**27.** Trad KS, Barnes WE, Prevou ER, et al. The TEMPO Trial at 5 Years: Transoral Fundoplication (TIF 2.0) Is Safe , Durable , and Cost-effective. *Surg Innov.* 2018.

**28.** Richter JE, Kumar A, Lipka S, Miladinovic B, Velanovich V. Incisionless Fundoplication or Proton Pump Inhibitors in Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;154:1298-1308.

**29.** Huang X, Chen S, Zhao H, et al. Efficacy of transoral incisionless fundoplication ( TIF ) for the treatment of GERD: a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc.* 2016.

**29.** Zacherl J, Luigi AR, Amol B, Broderick RC, Lehman GA, Horgan S. Endoscopic anterior fundoplication with the Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE) for gastroesophageal reflux disease: 6-month results from a multi-center prospective trial. *Surg Endosc.* 2015;220-229.

**30.** Joo H, Kwon KC, Kessler WR, et al. Long-term follow-up results of endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease with the MUSE endoscopic stapling device. *Surg Endosc.* 2016;30:3402-3408.

**31.** Danalioglu A, Cipe G, Senturk H. Endoscopic stapling in comparison to laparoscopic fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Endosc.* 2014;26:37-42.

**32.** Arts J, Bisschops R, Blondeau K. A double-blind sham-controlled study of the effect of radiofrequency energy on symptoms and distensibility of the gastroesophageal junction in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:222-30.

**33.** Lipka S, Kumar A, Richter JE. No Evidence for Efficacy of Radiofrequency Ablation for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1058-1067.

**34.** Inoue H, Ito H, Ikeda H, Sato C, Sato H, Phalanusitthepha C. Anti-refl ux mucosectomy for gastroesophageal refl ux disease in the absence of hiatus hernia: a pilot study. *Ann Gastroenterol.* 2014;346-351.



## PIROSIS FUNCIONAL E HIPERSENSIBILIDAD AL REFLUJO

<sup>1</sup>Valdovinos, Miguel A. <sup>2</sup>Barnicki, Isaac.

<sup>1</sup>Unidad de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX, MEXICO

<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

### RESUMEN

**Antecedentes:** Trastornos esofágicos es la nueva denominación de Roma IV para los trastornos de la interacción intestino-cerebro del esófago. Incluye ahora un nuevo trastorno, la hipersensibilidad al reflujo (HR) diferente de la pirosis funcional (PF). **Objetivos:** Revisión narrativa de PF y e HR incluyendo definiciones y aspectos epidemiológicos, mecanismos fisiopatológicos, estudio diagnóstico, el algoritmo diagnóstico para pirosis de Roma IV, tratamiento y el perfil clínico multidimensional (PCMD). En resumen, la PF presenta pirosis con exposición normal al ácido y asociación negativa con síntomas, y en HR si hay asociación de síntomas con episodios de reflujo ácido o no ácido. Esta última puede sobreponerse en pacientes con reflujo gastroesofágico previamente comprobado. Roma IV indica el monitoreo de pH esofágico con o sin impedancia para establecer los diagnósticos. La PF e HR probablemente explican hasta un 75% de pacientes con pirosis que no responden a IBP. La base fisiopatológica es una alteración del eje intestino-cerebro en el cual intervienen factores centrales psicológicos y cognitivos, y periféricos como alteraciones de la permeabilidad del epitelio esofágico y retrodifusión de ácido. La base fundamental del tratamiento son los neuromoduladores, sin embargo, los datos se basan principalmente de estudios de pacientes con dolor torácico. **Conclusiones:** Roma IV considera ahora un nuevo trastorno esofágico, la HR diferente de la PF. Se requiere conocer estos trastornos ya que explican la mayoría de los pacientes con pirosis que fallan al tratamiento con IBP. Se requiere estudios epidemiológicos de los mismos y ensayos clínicos controlados con neuromoduladores, específicamente en dichos trastornos.

**Palabras claves:** Trastornos esofágicos, Roma IV, Pirosis Funcional, Hipersensibilidad al Reflujo, Neuromoduladores

### INTRODUCCION

Los Trastornos Funcionales Gastrointestinales (TFGI) son reportados por los pacientes con base en los síntomas que experimentan, y se diagnostican mediante los criterios de Roma.

Estos criterios son un trabajo en progreso que ha requerido revisiones conforme a la evolución de las evidencias y cuya versión más reciente, la de Roma IV publicada en el 2016, ahora denomina a los TFGI, Trastornos de la Interacción Intestino-Cerebro (TIIC).<sup>2,3,4</sup> Roma IV define a los TIIC como “un grupo de trastornos clasificados mediante síntomas gastrointestinales y que se relacionan con cualquier combinación de alteraciones de la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteraciones de la mucosa del tubo digestivo y de su inmunidad, microbiota y/o del procesamiento a nivel del sistema nervioso central.”<sup>5</sup> Los TIIC han eliminado el calificativo de “funcional” en la medida de lo posible, debido a que esa expresión podía estigmatizar a los pacientes por su connotación psiquiátrica. Es así, como los Trastornos Esofágicos Funcionales, uno de los grupos de TIIC se denominan ahora simplemente Trastornos Esofágicos.<sup>6,7</sup> Sin embargo, el término “funcional” está muy embebido en la literatura médica y se reconoce que tardará mucho tiempo en lograr este cambio en el lenguaje médico y en las publicaciones, además en algunos TIIC no ha sido posible aún eliminar dicho calificativo.<sup>4</sup>

Con base en las evidencias disponibles producto de la investigación y además de la evolución en las tecnologías diagnósticas, se ha demostrado que en los TIIC existen mecanismos subyacentes tales como hipersensibilidad visceral, sensibilización a nivel central, alteraciones en la regulación autonómica, inflamación de bajo grado, activación inmune y/o disbiosis.<sup>2,4</sup> Es por ello, que en algunos TIIC como es el caso de los Trastornos Esofágicos que nos conciernen en el presente artículo, los criterios de Roma IV requieren la realización de pruebas fisiológicas tales como el monitoreo de pH esofágico con o sin impedancia, o requieren la realización de otros estudios como la manometría esofágica para excluir trastornos motores mayores del esófago, o endoscopia con biopsias para descartar esofagitis eosinofílica, entre otras.<sup>7,8</sup>

Los criterios de Roma son un sistema de clasificación principalmente para homogeneizar pacientes incluidos en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos.<sup>9</sup> Y si bien, tienen limitantes para su utilización en la práctica clínica ya que no todos los pacientes llenan el marco de tiempo necesario o no califican para un diagnóstico específico de Roma IV (trastorno sub-umbral), la



realidad es que los pacientes reciben el mismo tratamiento que se utiliza para el manejo del trastorno en cuestión que cumple con todos los criterios.<sup>4</sup> Por lo tanto, los criterios de Roma IV sirven como guía en la práctica clínica diaria y son de utilidad para poder proveer a los pacientes un “diagnóstico” de su condición, lo cual es importante en el proceso terapéutico.<sup>10</sup> La nueva clasificación de los Trastornos Esofágicos según Roma IV con sus respectivos criterios diagnósticos, se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de Roma IV para los Trastornos Esofágico

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>Categoría Diagnóstica</b>            |
| <b>A1. Dolor Torácico Funcional</b>     |
| <b>A2. Pirosis Funcional</b>            |
| <b>A3. Hipersensibilidad al Reflujo</b> |
| <b>A4. Globus</b>                       |
| <b>A5. Disfagia Funcional</b>           |

Es importante resaltar que Roma IV considera que los síntomas deben estar presentes durante los tres meses previos al diagnóstico, con inicio de los síntomas al menos seis meses antes del mismo.<sup>2</sup> Este marco de tiempo resalta el carácter crónico de los síntomas de los TIIC y la frecuencia de los síntomas para cada uno de dichos trastornos.<sup>10</sup> Además, la frecuencia de los síntomas requeridos para diagnosticar los TIIC con Roma IV, se basa en los hallazgos de una encuesta normativa diseñada específicamente para esta iteración de Roma, con el objeto de determinar la frecuencia de los síntomas en la población general. Esta encuesta se realizó en 1162 sujetos sin síntomas gastrointestinales, que eran representativos de la población de los Estados Unidos.<sup>11</sup> Se identificó el percentil 90 de la frecuencia de síntomas en esta población, para determinar la “normalidad” y con base en ellos el punto de corte para determinar anormalidad o criterios diagnósticos de Roma IV.<sup>11</sup>

En la presente revisión abordaremos dos Trastornos Esofágicos de importancia en este número de la Revista sobre Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE), la Pirosis Funcional (PF) y el nuevo trastorno de Roma IV, la Hipersensibilidad al Reflujo (HR).

#### **Definición y aspectos epidemiológicos de PF e HR**

Además de la PF que ya se había descrito en versiones previas de Roma, Roma IV ha introducido ahora un nuevo trastorno esofágico, la HR, antes denominado esófago hipersensible, para describir la hipersensibilidad esofágica al reflujo ácido y no ácido.<sup>12</sup> Sería imposible describir a la HR separada de la PF.<sup>10</sup> Aquí debemos hacer un paréntesis para mencionar que el avance de la tecnología con el advenimiento del monitoreo de pH esofágico con impedancia (pH-impedancia), han permitido discriminar estos dos trastornos.

La pH-impedancia ha contribuido para identificar pacientes con endoscopia normal, enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE) que mediante el análisis de probabilidad de asociación de síntomas (PAS) permitan que determinar la asociación de síntomas con episodios de reflujo gastroesofágico (HR) y separarlos de aquellos que presentan PF.<sup>13</sup> Savarino E y cols, estudiaron 219 pacientes con ERNE que habían sido tratados con IBP por PF según Roma III, a quienes les realizaron pH-impedancia sin tratamiento con IBP para determinar si esta técnica diagnóstica permitía refinar el diagnóstico de PF entre aquellos pacientes.<sup>13</sup> La pH-impedancia incremento la identificación de pacientes con ERNE+/PAS+ (reflujo gastroesofágico verdadero con PAS) de 28 a 31% y disminuyó la frecuencia PF de 39 a 29%. Además, los ERNE+/PAS- (reflujo gastroesofágico verdadero sin PAS positiva) disminuyeron de 5 a 2% y los pacientes con esófago hipersensible (ahora denominados HR) aumentaron de 28 a 38%. Es decir, la pH-impedancia permitió corregir la sobrestimación de PF y reclasificación de estos pacientes en HR.<sup>13</sup>

Con base en lo anterior, la HR se caracteriza por una asociación temporal entre los síntomas (pirosis y/o regurgitación) con episodios de reflujo ácido o no ácido, y puede responder a tratamiento con IBP.<sup>7</sup> En contraste, la PF no presenta correlación de síntomas con episodios de reflujo y tiene una respuesta negativa al tratamiento con IBP.<sup>7</sup> Ambos trastornos, tanto la HR como la PF se manifiestan principalmente con pirosis, pero contrario a la mayoría de los casos de reflujo gastroesofágico, la pirosis no responde al tratamiento con doble dosis de IBP durante 12 semanas, es decir, clínicamente podrían caer dentro de la categoría de ERGE resistente a tratamiento,<sup>7</sup> lo cual se ha observado en al menos tres cuartas partes de los pacientes.<sup>14</sup> Por lo anterior, el manejo de los pacientes con pirosis refractaria, requiere del conocimiento de los criterios de Roma IV para PF e HR, los cuales se describen de manera comparativa en la Tabla 2.<sup>7</sup>

Tabla 2. Criterios de Roma IV para los Trastornos Esofágicos

| Pirosis Funcional                                                                                                                                                                             | Hipersensibilidad al Reflujo                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Los criterios diagnósticos* deben incluir todos los siguientes:                                                                                                                               | Los criterios diagnósticos* deben incluir todos los siguientes:                                                                                                                               |
| 1. Malestar o dolor tipo ardor retroesternal                                                                                                                                                  | 1. Síntomas retroesternales incluyendo sensación de ardor y dolor torácico                                                                                                                    |
| 2. Sin alivio de los síntomas a pesar de tratamiento antisecreto óptimo                                                                                                                       | 2. Endoscopia normal y ausencia de evidencia de que la esofagitis eosinofílica sea la causa de los síntomas                                                                                   |
| 3. Ausencia de evidencia de que el reflujo gastroesofágico** o la esofagitis eosinofílica sean la causa del síntoma                                                                           | 3. Ausencia de trastornos motores esofágicos mayores*                                                                                                                                         |
| 4. Ausencia de un trastorno motor esofágico mayor+                                                                                                                                            | 4. Evidencia de que los síntomas se desencadenan por episodios de reflujo a pesar de una exposición al ácido normal en el monitoreo de pH o pH-impedancia+                                    |
| * Los criterios deben estar presentes en los últimos tres meses, pero con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico, con una frecuencia de al menos dos veces por semana. | * Los criterios deben estar presentes en los últimos tres meses, pero con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico, con una frecuencia de al menos dos veces por semana. |
| **Asociación elevada con tiempo de exposición al ácido y/o con síntomas de reflujo                                                                                                            | **Acalasia/Obstrucción al flujo de salida de la unión esofagogastrica (UEG), espasmo esofágico difuso, esófago en martillo neumático, peristalsis ausente                                     |
| +Acalasia/Obstrucción al flujo de salida de la unión esofagogastrica (UEG), espasmo esofágico difuso, esófago en martillo neumático (Jackhammer), peristalsis ausente                         | +La respuesta al tratamiento antisecreto no excluye el diagnóstico                                                                                                                            |

En cuanto a los aspectos epidemiológicos, la PF y la HR son más frecuentes en mujeres jóvenes o en edad media que presentan otros TIIC.<sup>15</sup> En México, hemos encontrado que la pirosis no investigada en población abierta, ha sido reportada en 19.6% (IC 95%: 16.2–23.4) mediante los criterios de Roma II y en 7.6% (IC 95%: 0–16) mediante criterios de Roma III.<sup>16, 17</sup> Con base en lo anterior, llevamos a cabo un estudio en 40 pacientes de una consulta sobre motilidad y trastornos funcionales y que contestaron el cuestionario de Roma II, encontrando que el 40% reportó pirosis. Todos los fueron evaluados mediante monitoreo de pH esofágico y/o endoscopia alta diagnosticando reflujo gastroesofágico en el 62.5% de aquellos con pirosis vs. 29.2% de los pacientes sin pirosis ( $p=0.037$ ).<sup>18</sup> En los pacientes con pirosis, pero sin diagnóstico de reflujo gastroesofágico, el 37.5% llenó criterios para PF según Roma II, lo cual representa una prevalencia real de 15% para PF entre los pacientes que consultaron por pirosis.<sup>18</sup> Es de anotar, que en general, aún no se cuenta con datos epidemiológicos sobre la HR debido a lo reciente de su definición.

### Mecanismos fisiopatológicos

Como se mencionó en la definición de TIIC, los Trastornos Esofágicos como la PF e HR, se

deben también a una alteración del eje intestino-cerebro. En general se puede considerar que en la alteración del eje intestino-cerebro impactan factores centrales como psicológicos y cognitivos, y factores periféricos lumbinales y de la mucosa del esófago.<sup>19</sup> Además, un aumento de la actividad sensorial y motora del esófago. Estos factores centrales y lumbinales tendrán importancia también para el tratamiento de los pacientes. (Figura 2) Por supuesto que el ácido es central en la fisiopatología de la PF e HR. De hecho, la exposición al ácido y la respuesta a los IBP es completa en la ERGE y disminuye progresivamente en el espectro pasando por la ERNE; la HR en la cual la hipersensibilidad esofágica juega un papel mayor pero aún interviene el ácido y la respuesta a los IBP va disminuyendo; hasta finalizar con la PF cuya base fisiopatológica es completamente determinada por la hipersensibilidad esofágica sin efecto del ácido, y la respuesta a los IBP es muy limitada por no decir nula.<sup>20</sup> En resumen, es probable que la hipersensibilidad visceral sea el principal mecanismo subyacente en la HR,<sup>12</sup> mientras que la sensibilización central sea el principal mecanismo de la PF.<sup>21</sup> De hecho, los pacientes con PF, han mostrado un menor umbral sensitivo a la distensión mecánica del esófago en comparación a los pacientes con ERNE y esofagitis erosiva.<sup>22</sup>

Figura 2. El eje intestino-cerebro en los trastornos funcionales esofágicos



# Muvett S

TRIMEBUTINA + SIMETICONA





# *Combinación perfecta en SII*

- Reduce el meteorismo o flatulencia.
- Disminuye el dolor y distensión abdominal.
- Regula la motilidad intestinal.
- Único con exclusiva técnica especial de granulación.



Figura 2. Eje intestino-cerebro en los trastornos esofágicos.

Los síntomas son desencadenados por alteración en la comunicación bidireccional (flechas amarillas ascendentes y descendentes) del eje intestino-cerebro. Esta comunicación puede estar afectada por factores centrales tales como experiencias cognitivas previas y factores psicológicos, así como factores periféricos tales como incremento de la permeabilidad de la mucosa y factores lumenales como el ácido y la pepsina. Es así, como los tratamientos pueden estar dirigidos a modular los factores centrales, tales como neuromoduladores y terapias psicológicas y factores periféricos como agonistas de los receptores de serotonina 4 (5-HT<sub>4</sub>), o la supresión de ácido. Prohibida su reproducción. Copyright of the Rome Foundation.

Entre los factores centrales-psicológicos hay que mencionar al estrés. Es así como en un elegante estudio publicado hace más de diez años, Fass y cols. compararon en el laboratorio, el efecto del estrés auditivo sobre la respuesta a la infusión intraesofágica de ácido. Valoraron el tiempo de latencia para la percepción inicial la intensidad sensorial y el grado de intensidad sensitiva al ácido, en comparación con una condición auditiva de control.<sup>23</sup> Incluyeron pacientes con esofagitis erosiva, ERNE y controles sanos, reportando que el estrés auditivo disminuyó significativamente el tiempo de latencia en esofagitis erosiva y ERNE pero no en los controles, e incrementó significativamente la intensidad sensorial y el grado de sensibilidad a la perfusión de ácido en los dos grupos de pacientes pero no en los controles. En este experimento se comprobó que el estrés agudo puede exacerbar síntomas de pirosis asociados a una mayor respuesta emocional desencadenada por el estrés.<sup>23</sup> Otros factores psicológicos como la hipervigilancia también pueden amplificar las sensaciones periféricas o alterar vías descendentes inhibitorias de las sensaciones aferentes espinales.<sup>24</sup> Así mismo, se han demostrado diferencias en la activación de diversas áreas del cerebro durante la anticipación psicológica y en respuesta a la perfusión de ácido intraesofágica, valoradas mediante resonancia magnética funcional.<sup>25</sup> Esto se llevó a cabo en pacientes con esofagitis erosiva; ERNE con reflujo gastroesofágico comprobado; ERNE con índice de síntomas positivos, que probablemente corresponden a lo que hoy conocemos como HR; ERNE sin IS que probablemente corresponden a lo que hoy día denominamos PF pero que mostraban respuesta positiva a IBP; y controles sanos.<sup>25</sup> Durante la estimulación con ácido intraesofágico, se encontró activación de la corteza prefrontal (CPF) en todos los grupos de pacientes; la ínsula (CI) en pacientes con esofagitis erosiva, ERNE con IS positivo e IS negativo; y la corteza cingulada anterior (CCA) solo en esofagitis erosiva y ERNE sin IS. También se encontraron diferencias durante la anticipación

psicológica. Las diferencias entre los grupos llevaron a la conclusión de que existen diferentes patrones de activación del cerebro en respuesta al ácido y a la anticipación psicológica, y que además estos factores psicológicos juegan un papel más importante en pacientes con ERNE con (HR) y sin (PF) que en pacientes con esofagitis erosiva y ERNE con reflujo gastroesofágico.<sup>25</sup>

Un estudio en un modelo en ratas Sprague-Dawley, evaluó los efectos de la exposición esofágica al ácido sobre la conectividad funcional dentro de la CCA antes y después de vagotomía cervical bilateral.<sup>26</sup> Se demostró que la interacción de la infusión de ácido y vagotomía bilateral se detecta en el hipotálamo, CI, corteza somatosensorial secundaria izquierda, parietal izquierda y tálamo derecho de la red funcional izquierda de la CCA. En la red funcional derecha de la CCA, el efecto de esta interacción se detectó en el putamen caudado, IS, corteza somatosensorial primaria y secundaria y regiones talámicas.<sup>26</sup> Estas regiones dentro de la CCA demostraron menor conectividad interna por la infusión de ácido, la cual se revirtió y se fortaleció luego de infusión de ácido post-vagotomía. Se concluyó que tanto los nervios vagales como espinales juegan un papel en la conectividad funcional de la CCA en relación al ácido intraesofágico.<sup>26</sup>

Entre los factores periféricos relacionados con el eje intestino-cerebro en la PF y la HR, se han estudiado el papel del ácido y la permeabilidad epitelial. En 1996, Tobey y cols. estudiaron el efecto de barrera de las células escamosas de la mucosa esofágica, a la difusión de contenido luminal. Dichas células incrementan anormalmente la permeabilidad al agua, electrolitos y otras moléculas en respuesta al ácido y la pepsina.<sup>27</sup> El aumento del flujo de agua y sales a través de las uniones celulares alteradas, incrementó el espacio intercelular, un hallazgo morfológico del ERGE y ERNE, quizá el único en pacientes con ERNE.<sup>27</sup> Esta anomalía permitiría el paso de los protones ácido y la consecuente estimulación de terminales sensoriales sensibles al ácido localizadas en las capas subepiteliales de la mucosa, desencadenando su sensibilización y produciendo mayor respuesta a un estímulo (por ej. pirosis), así como un reflejo visceromotor anormal que incluso podía alterar la motilidad esofágica.<sup>28</sup> Posteriormente, Vela y cols. compararon el diámetro de los espacios intercelulares entre pacientes con ERGE refractario a tratamiento, PF y controles sanos, sin encontrar diferencias entre PF y controles, pero sí un incremento significativo en pacientes con ERGE en comparación con los otros dos grupos.<sup>29</sup> Propusieron que este podría ser un marcador diagnóstico para diferenciar ERGE refractario de PF.<sup>29</sup>

No podemos dejar de mencionar los mediadores involucrados en la activación y sensibilización de aferencias viscerales. En condiciones normales, en las aferencias viscerales probablemente intervienen el receptor vaniloide transitorio

potencial-1 (TRPV1) sensible a H<sup>+</sup>, calor nocivo y capsaicina; el receptor de m Degenerina (mDEG), candidato a transducción mecánica; y el receptor purinérgico (P2X3) que responde a adenosin trifosfato (ATP); los cuales desencadena la activación secuencial de canales de sodio en nociceptores y axones.<sup>30</sup> A su vez, en las sinapsis de estas terminales viscerales con los cuernos posteriores de la médula espinal, se libera glutamato que activa los receptores postsinápticos del ácido alfa-amino-3-hidroxi 5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) activando los canales de calcio; y los receptores de N-metil-D-aspartate (NMDA) mediante remoción del bloqueo iónico de magnesio.<sup>30</sup> Durante sensibilización de nociceptores periféricos incluyendo el ácido, ocurre: **1.** Disminución del umbral de transducción mediante fosforilación de canales iónicos (mediados por la activación intracelular de proteinkinasa (PK A y C) en respuesta a la liberación de adenosin-monofosfato cíclico (AMPC) ligado a proteína G (GPCR); **2.** Sobreexpresión de canales iónicos tales como el TRPV1 (tanto en las terminales como en el cuerpo neuronal) en respuesta a trofinas como el factor de crecimiento neural (NGF) con transporte retrógrado del cuerpo celular a las terminales nerviosas; **3.** Interacción neuroinmune bidireccional, especialmente con relación a la sustancia-P (SP) que actúa sobre mastocitos para que estos liberen NGF.<sup>30</sup> Otros neurotransmisores que actúan sobre los GPCR en las aferencias viscerales, incluyen bradikina (BK) y prostaglandinas (PG)-E2. La sensibilización central es producida por los potenciales de acción que liberan varios neurotransmisores a nivel de las sinapsis en los cuernos posteriores de la médula que actúan sobre receptores postsinápticos, incluyendo PG, 5-hidroxitriptamina (5-HT), SP que actúa sobre receptores de neurocinina, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que actúa sobre receptores de tirosinquinasa y glutamato que actúa sobre canales iónicos AMPA y NMDA.<sup>30</sup>

### Evaluación diagnóstica de la PF y la HR y sobreposición con ERGE

Roma IV considera por primera vez que la PF y la HR pueden sobreponerse con la ERGE.<sup>7,12</sup> y existen dos escenarios al respecto: **1.** El primero es el paciente que presenta pirosis sin tener un diagnóstico previo de ERGE; **2.** El segundo es aquel en el que el paciente presenta pirosis pero con un antecedente previo de ERGE comprobado.<sup>19</sup> La investigación diagnóstica en cada caso es diferente desde el punto de vista del monitoreo de pH esofágico. En el caso de un paciente con pirosis sin diagnóstico previo de ERGE (pirosis sin ERGE), el monitoreo de pH esofágico se debe realizar con el paciente libre de IBP.<sup>7,10</sup> En el segundo caso, es decir, en el paciente con pirosis con antecedente conocido de ERGE (pirosis con ERGE), el monitoreo

de pH se debe realizar bajo tratamiento con IBP.<sup>7</sup> En ambas situaciones se puede llegar al diagnóstico de PF, HR. Sin embargo, en el primer caso (pirosis sin ERGE), si se comprueba la presencia de reflujo gastroesofágico patológico, entonces se considera el diagnóstico de ERNE. En contraste, en el segundo caso, es decir en el paciente con pirosis con ERGE, la PF o la HR se consideran sobreposiciones a la ERGE previamente comprobada. Por otra parte, la presencia de reflujo gastroesofágico patológico durante el monitoreo de pH-impedancia bajo tratamiento con IBP, representa el diagnóstico de ERGE persistente.<sup>7,10</sup>

En resumen, luego de una endoscopia normal y biopsias que descarten esofagitis eosinofílica, en un paciente sin diagnóstico previo de ERGE, el monitoreo de pH impedancia sin tratamiento con IBP permite clasificar al paciente como: **1.** PF, el cual presenta exposición normal al ácido y una asociación negativa de síntomas con episodios de reflujo. **2.** HR, que presenta una asociación positiva de síntomas con episodios de reflujo. **3.** ERNE, exposición anormal al ácido con o sin asociación de síntomas con episodios de reflujo. En pacientes con ERGE previamente comprobada, se puede diagnosticar también PF o HR, los cuales se consideran sobreposición con ERGE.<sup>19</sup> La Figura 1 muestra los diferentes grupos diagnóstico según Roma IV, en pacientes con pirosis. Es de aclarar que la presencia de reflujo gastroesofágico verdadero en estos casos, seguramente se debe a una falta de respuesta al IBP. Un estudio reciente a este respecto por Spechler S y cols., determinó que solo una minoría de los pacientes (aproximadamente un 20%) caen dentro de esta categoría.<sup>31</sup> En cambio, una mayor proporción (27%) eran refractarios al IBP por la presencia de un trastorno funcional esofágico.<sup>31</sup> Una recién publicada encuesta realizada en 2015 en 71812 sujetos en Estados Unidos, encontró que el 44.1% reportó que había presentado síntomas de reflujo gastroesofágico en el pasado y 35.1% se encontraba en algún tratamiento al momento de la encuesta. Entre aquellos bajo tratamiento con IBP, el 54.1% persistía con síntomas.<sup>32</sup> Otros han reportado que la sobreposición de un trastorno funcional esofágico, es la causa de refractariedad al tratamiento con IBP en una mayor proporción de los pacientes con ERGE.<sup>33</sup> De hecho, en un pequeño estudio entre 16 pacientes que no mejoraron la pirosis o regurgitación a pesar de una dosis estándar de IBP, se encontró que el 75% de ellos tenía PF o HR.<sup>15</sup>

Figura 1. Subgrupos de pacientes con pirosis según Roma IV

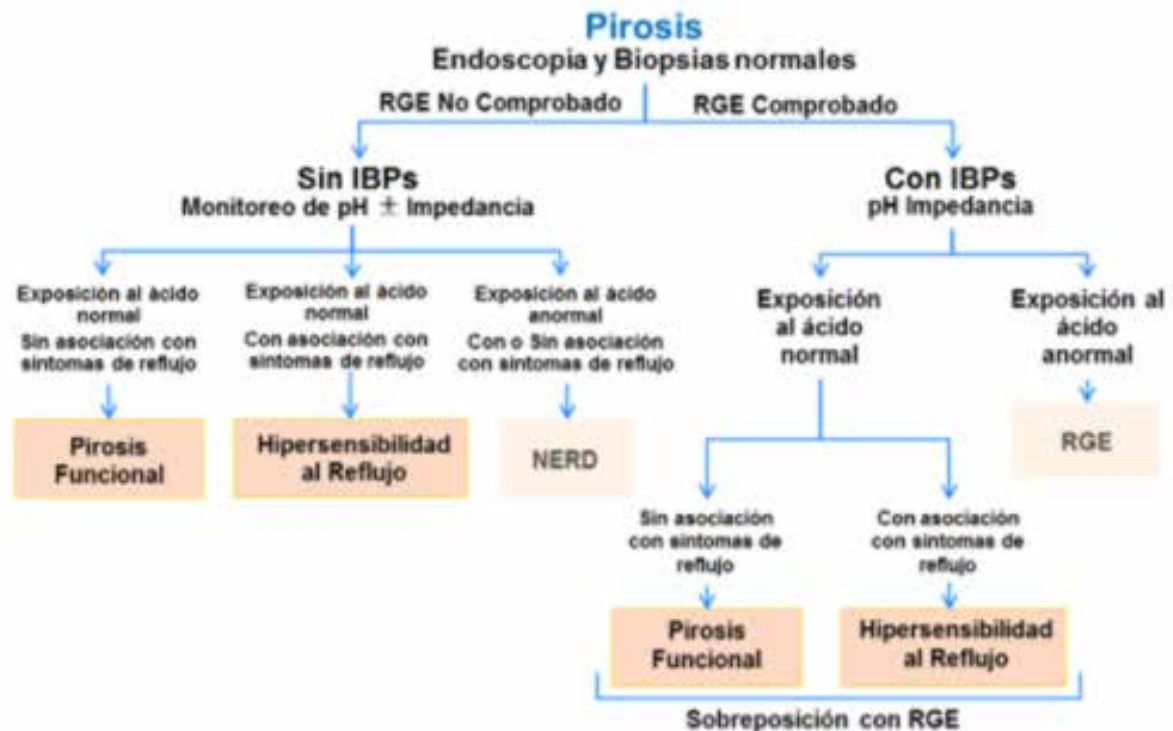
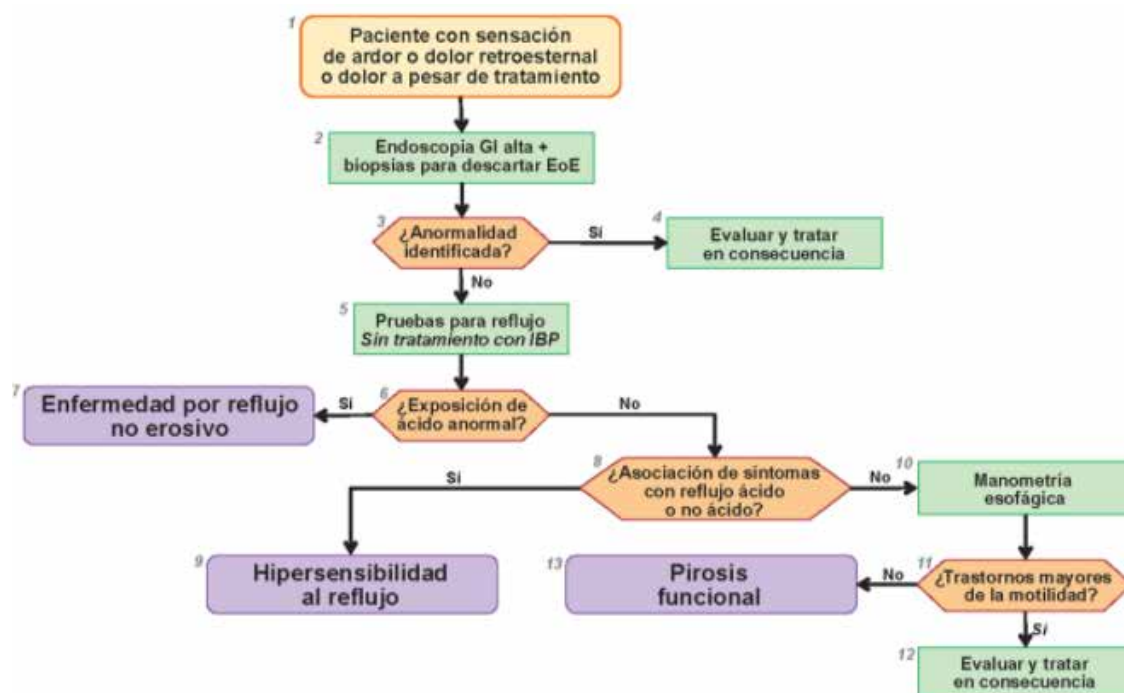


Figura 1. Subgrupos de pacientes con pirosis según Roma IV.

Ante la presencia de pirosis con endoscopia normal y biopsias negativas, los pacientes deben ser sometidos a monitoreo de pH esofágico con o sin impedancia y libres de tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP) si no tienen historia de reflujo gastroesofágico (RGE) comprobado; o bajo tratamiento con IBP si tienen historia previa de RGE comprobado. Esto permite clasificar a los pacientes en aquellos con Pirosis Funcional (PF), Hipersensibilidad al Reflujo, o aquellos que presentan verdadero RGE denominados Enfermedad por Reflujo No Erosivo (NERD). En los pacientes con RGE comprobado, se considera que se trata de una sobreposición de Pirosis Funcional o Hipersensibilidad al Reflujo con RGE o bien de la presencia de RGE verdadero. Prohibida su reproducción. Copyright of the Rome Foundation.

Un aspecto importante en el estudio diagnóstico de la PF y la HR, es el tipo de monitoreo de pH esofágico que se debe realizar, es decir pH con catéter convencional, pH-impedancia, o cápsula inalámbrica-Bravo. El monitoreo de pH-impedancia, se considera el estudio de elección cuando se está valorando un paciente con pirosis bajo tratamiento con IBP, mientras

que el monitoreo con cápsula Bravo, es el estudio de elección en un paciente que se va a monitorizar sin tratamiento con IBP.<sup>34</sup> Lo anterior no contraindica la utilización del monitoreo de pH convencional o cualquiera de las anteriores, si es la única herramienta disponible. De hecho, en el algoritmo de pirosis de Roma IV, solo se indican "pruebas para reflujo".<sup>35</sup> (Figura 3) Finalmente, es importante anotar que los criterios de Roma IV indican la realización de manometría esofágica de alta resolución para descartar cualquier trastorno mayor de la motilidad esofágica que pueda explicar la pirosis, tema que no será abordado porque excede el alcance de este artículo.<sup>7</sup> (Tabla 2)



Hay que resaltar la importancia que Roma IV le da ahora a la esofagitis eosinofílica como diagnóstico de exclusión en los Trastornos Esofágicos, debido a que se ha demostrado que esta enfermedad puede producir desde pirosis, hasta dolor torácico, disfagia y globus.<sup>19</sup> Por lo anterior, la endoscopia con biopsias es fundamental en el estudio diagnóstico de estos trastornos.<sup>19</sup>

Otra prueba diagnóstica potencial en el diagnóstico diferencial de la PF y la HR con respecto a la ERGE, es la pepsina salival. La pepsina es secretada por las células principales del estómago y se activa por efecto de la secreción ácida sobre pepsinógeno, y es desactivada a pH de 7.0.<sup>36</sup> La pepsina refluida a la cavidad oral se mezcla con la saliva y podría ser un biomarcador diferenciador de los diferentes tipos de trastornos asociados con reflujo. Es así como Wang y cols. encontraron similares tasas de pepsina salivar en pacientes con PF y ERGE asociada con ansiedad y/o depresión (25 vs 20.8%). Sin embargo, la concentración de pepsina en saliva, fue significativamente menor en pacientes con PF que en aquellos con esofagitis erosiva y ERNE.<sup>37</sup> Por lo anterior se ha propuesto que la pepsina salival pudiera complementar el estudio del monitoreo de pH esofágico para discriminar los diversos trastornos.<sup>37</sup>

Algoritmo diagnóstico para pirosis de Roma IV  
Debido a la limitante de los criterios de Roma

en la clínica que se mencionó anteriormente, la Fundación de Roma publicó una serie de algoritmos diagnósticos para síntomas gastrointestinales comunes que llevan al diagnóstico de los TIIIC, y que corresponden a los estándares clínicos actuales. Estos algoritmos que inicialmente fueron publicados utilizando los criterios de Roma III, han sido ahora actualizados según los criterios de Roma IV.<sup>35</sup> La Figura 3, muestra el algoritmo diagnóstico de Roma IV para el estudio de pirosis.

Figura 3. Algoritmo de diagnóstico para el estudio de pirosis de Roma IV.

Según dicho algoritmo, en un paciente con sensación de ardor retroesternal (pirosis) o dolor retroesternal a pesar de tratamiento (1), se debe realizar inicialmente una endoscopia alta con toma de biopsias para descartar Esfagitis Eosinofílica (2). Si se encuentra alguna anomalía (3), el paciente debe ser evaluado y recibir tratamiento en consecuencia (4). Si no se encuentra ninguna anomalía (5), se debe realizar monitoreo de pH esofágico de 24 horas sin tratamiento con IBP (5). Si se encuentra exposición anormal al ácido, es decir RGE patológico (6), estamos ante un paciente con ERNE (7), teniendo en cuenta que la endoscopia inicial era normal. Si la exposición al ácido es normal, es decir, el monitoreo de pH esofágico se encuentra dentro de rangos fisiológicos, debemos determinar si



se encuentra asociación de los síntomas (pirosis, dolor retroesternal) con episodios de reflujo ácido o no ácido (8), en cuyo caso se diagnostica HR. Si no se encuentra asociación de síntomas con episodios de reflujo, el paciente debe ser sometido a manometría esofágica para descartar trastornos motores mayores del esófago (10), que si están presentes (11), deben ser tratados en consecuencia (12). Si se descartan trastornos mayores de la motilidad, entonces el diagnóstico es PF (13). Prohibida su reproducción. Copyright of the Rome Foundation.

### Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con PF o HR que no responden a IBP, es a base de neuromoduladores.<sup>38</sup> Estos agentes modulan la hiperalgesia a nivel central y en cierto grado, a nivel periférico.<sup>39</sup> Adicionalmente, aportan un efecto terapéutico aditivo en los pacientes con ERGE que presentan sobreposición con PF o HR.<sup>40, 41</sup>

Los neuromoduladores incluyen principalmente medicamentos antidepresivos tricíclicos, trazodona, inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS), inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN). Sin embargo, la mayoría de los estudios con estos agentes ha sido realizado en pacientes con Dolor Torácico Funcional,<sup>38, 41</sup> y no existen estudios controlados para determinar la efectividad de neuromoduladores en PF y HR. Las mejores evidencias son con citalopram, un inhibidor de la recaptura de serotonina (IRS), utilizado en dosis de 20 mg al día en pacientes con el diagnóstico de esófago hipersensible.<sup>42</sup> La fluoxetina, otro IRS, en dosis de 20 mg al día, fue comparada contra omeprazol 20 mg al día o placebo, mostrando superioridad en el porcentaje de días libres de pirosis en pacientes con monitoreo de pH esofágico normal.<sup>43</sup> En otro estudio, la imipramina, un antidepresivo tricíclico fue estudiado en pacientes con esófago hipersensible o PF resistentes a IBP. Los pacientes fueron aleatorizados a 25 mg de imipramina al día en comparación con placebo, por ocho semanas.<sup>44</sup> No se encontró diferencias en la mejoría satisfactoria de síntomas de reflujo, incluso luego de un análisis por subgrupos entre esófago hipersensible y PF.<sup>44</sup> La imipramina solo mostró mejoría en la calidad de vida en el análisis por protocolo pero no en el de intención de tratar.<sup>44</sup> Otros tricíclicos como desipramina, o la amitriptilina, han sido utilizadas como recomendación de expertos basada principalmente en la experiencia en síndrome de intestino irritable, pero sin el fundamento de estudios controlados aleatorizados.<sup>45</sup> En el caso de amitriptilina, el autor recomienda iniciar con dosis bajas de 5 o 6.25 mg cada noche, según sea la mínima presentación disponible, e ir ajustando la dosis cada dos semanas hasta alcanzar el efecto deseado sin que el paciente presente efectos adversos como somnolencia u

otros efectos anticolinérgicos. Estos deben ser considerados principalmente en pacientes con edad avanzada.

Algunos neuromoduladores que se desarrollaron específicamente para el manejo de trastornos funcionales esofágicos, no han demostrado resultados satisfactorios.<sup>46</sup> Entre ellos se pueden mencionar el AZD1386, un antagonista de los receptores vaniloides tipo 1 (TRPV1)<sup>47</sup> o el ONO8359, un antagonista del receptor de PG-E2.<sup>46</sup>

Desde el punto de vista de tratamientos de acción central, se ha recomendado la referencia con un psico gastroenterólogo como ayuda terapéutica en el manejo de los pacientes con hipersensibilidad esofágica en los pacientes no respondedores a tratamiento con IBP.<sup>48</sup> También se ha recomendado la terapia cognitiva-conductual.<sup>49</sup> En cuanto a la hipnoterapia, esta se evaluó en un estudio abierto, en nueve pacientes con PF bien caracterizados, con endoscopia, ph-impedancia y manometría esofágica de alta resolución que no respondieron a tratamiento con IBP.<sup>50</sup> Se realizó una sesión semanal de hipnoterapia por siete semanas mostrando que redujo la ansiedad visceral, y mejoró la calidad de vida emocional. Así mismo, los pacientes reportaron mejoría en la gravedad de síntomas, la mitad reportó mejoría sustancial y la otra mitad, mejoría ligera.<sup>50</sup>

En cuanto a tratamientos de acción periférica, se puede mencionar al tegaserod, un agonista de receptores serotoninérgicos tipo 4 (5-HT<sub>4</sub>), el cual se estudió en pacientes con PF según Roma II para determinar el efecto sobre la sensibilidad química y mecánica.<sup>51</sup> Si bien el tegaserod no modificó el dolor a la infusión de ácido intraesofágico, si disminuyó la frecuencia de pirosis de manera significativa en comparación con el placebo, así como la regurgitación y la ansiedad causada por esta último. Así mismo, mejoró la sensibilidad visceral a la distensión mecánica.<sup>51</sup>

La ranitidina, un bloqueador de los receptores de histamina H<sub>2</sub>, también ha sido evaluada en un pequeño estudio de 18 pacientes con PF. Luego de una dosis única de 150 mg, la ranitidina incrementó en 29% el tiempo para presentar dolor luego de la infusión intraesofágica de ácido.<sup>52</sup> Además, la gravedad de síntomas valorada en una escala análoga visual y una escala de Likert, disminuyeron en 20% y 23%, respectivamente, en comparación con el placebo. Estos resultados se mantuvieron luego de una semana de tratamiento.<sup>52</sup>

La recién publicada actualización clínica del manejo de la PF por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), recomienda que los IBP no tienen ninguna aplicación en el manejo de estos pacientes, con excepción de aquellos que tengan ERGE y sobreposición con PF.<sup>53</sup> Sin embargo, no se puede dejar de mencionar un metaanálisis de 59 estudios con 26885 pacientes



para evaluar la respuesta a cuatro semanas de tratamiento con IBP, publicado en 2012.<sup>54</sup> En este metaanálisis se encontró una efectividad de los IBP para resolver la pirosis en pacientes con ERNE definidos por endoscopia negativa y monitoreo de pH esofágico normal (es decir PF) del 0.72 con intervalo de confianza (IC) del 95%: de 0.69 a 0.77, similar a la encontrada en aquellos con ERGE, 0.72, IC95%: 0.69, 0.74.<sup>54</sup> A pesar de estos resultados, hay que decir que los hallazgos encontrados con IBP en pacientes con PF se basan en solo dos estudios en comparación con 32 estudios en pacientes con esofagitis erosiva.<sup>54</sup>

Por otra parte, la funduplicatura laparoscópica ha sido considerada por los expertos como una alternativa terapéutica moderadamente apropiada en pacientes con asociación positiva de síntomas y episodios de reflujo, con regurgitación, o con una hernia hiatal grande y exposición esofágica al ácido normal.<sup>49</sup> La misma actualización clínica de la AGA refiere que tanto la cirugía antirreflujo como el tratamiento endoscópico para el ERGE, deben evitarse en pacientes con PF.<sup>53</sup> Esta recomendación está basada con el hecho de que la exposición normal al ácido, ha sido demostrada como factor de pobre respuesta a la funduplicatura.<sup>53</sup>

#### Perfil Clínico Multidimensional (PCMD)

A pesar del progreso en clasificar los trastornos esofágicos, así como a los demás TIIC, se requieren mayores investigaciones para individualizar el tratamiento de los pacientes. Para ello, la Fundación de Roma ha publicado el PCMD como el primer intento para implementar una medicina personalizada en el manejo de estos pacientes.<sup>55</sup> El PCMD comprende cinco categorías para capturar todos los factores relacionados con la presentación clínica de cada paciente, es decir caracterizar todos los factores asociados y como consecuencia planear un tratamiento individualizado que cubra con todas estas manifestaciones. Dichas categorías incluyen<sup>56</sup>:

A. Diagnóstico Categórico: Basado en Criterios de Roma IV (PF e HR).

B. Modificadores Clínicos: Síntomas adicionales o subtipos (síntomas continuos y/o episódicos), en el día o noche, postprandiales, relacionados con alimentos sólidos o líquidos, sobreposición con esofagitis erosiva leve, hallazgos fisiológicos y/o de laboratorio.

C. Impacto de la gravedad de los síntomas según la autopercepción del paciente (Leve, Moderado, Grave) en sus actividades cotidianas como trabajo, escuela o en actividades recreativas.

D. Modificadores y comorbilidades psicosociales: Pueden ser categóricos según

el Manual de Diagnóstico y Estadísticas para Trastornos Mentales (DSM); Dimensional según el cuestionario de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) o según los signos de alarma psicosociales según Roma); Reportados por el paciente (por ej. Historia de abuso físico o sexual).

E. Modificadores fisiológicos y Biomarcadores de relevancia que incrementan la comprensión del diagnóstico: Hallazgos endoscópicos, biopsias esofágicas, manometría esofágica, monitoreo de pH esofágico, estudios de tránsito esofágico por imagenología.

Un ejemplo del diagnóstico mediante el PCM, sería un paciente de 40 años que presenta: A. Hipersensibilidad al Reflujo según Roma IV; B. Sobreposición con Esofagitis Erosiva diagnosticada en el pasado; C. Impacto Moderado; D. Depresión por los síntomas; E. Monitoreo de pH-impedancia esofágica bajo monitoreo con IBP dentro de rangos fisiológicos, con una PAS positiva (98%). Este paciente requiere continuar tratamiento con el IBP, se le puede asociar un neuromodulador como citalopram 20 mg cada 12 horas.

Otro ejemplo podría ser una mujer de 28 años que presenta: A. Pirosis Funcional según Roma IV; B. Síntomas posprandiales; C. Impacto leve; D. Sin ansiedad ni depresión; E. Monitoreo de pH esofágica convencional libre de IBP, con pirosis sin asociación con episodios de reflujo. Esta paciente podría ser manejada con una dosis baja (por ej. 6.25 mg cada noche) de amitriptilina.

#### Conclusiones

Con base en las evidencias disponibles, Roma IV ha reemplazado la denominación de TFGI por TIIC para eliminar en la medida de lo posible la expresión funcional que tiene una connotación psiquiátrica. Así, los Trastornos Esofágicos Funcionales son denominados Trastornos Esofágicos, y entre estos, los trastornos relacionados con el ácido incluyen la PF y la nueva HR. En el primero, la sensibilización central parece ser el mecanismo fundamental, mientras que, en el segundo, la hipersensibilidad visceral es el principal mecanismo. Los criterios diagnósticos de Roma IV requieren de la realización de estudios diagnósticos como el monitoreo de pH- con o sin impedancia para descartar reflujo gastroesofágico verdadero y para determinar la presencia o no de asociación de síntomas con reflujo ácido o no ácido. Así mismo, endoscopia con biopsias esofágicas para descartar esofagitis eosinofílica y/o manometría esofágica de alta resolución para descartar trastornos motores mayores del esófago. Es de anotar, que Roma IV reconoce que la PF y la HR pueden sobreponerse con la ERGE. Además, se debe resaltar qué si bien los criterios de Roma IV han sido creados para estandarizar a los pacientes que son incluidos en estudios de investigación y ensayos clínicos, sirven de guía en la práctica clínica por lo cual deben ser conocidos

por los clínicos encargados del diagnóstico y tratamiento de dichos pacientes. Además, la Fundación de Roma ha publicado los algoritmos de diagnóstico para la práctica clínica, entre los cuales el del estudio de la pirosis sirve para facilitar el diagnóstico de PF e HR y discriminarlos de la ERGE. Finalmente, la Fundación de Roma ha creado el PCMD que captura todos los factores relacionados con las manifestaciones clínicas de cada paciente, como primera forma de medicina personalizada para individualizar el tratamiento. Con base en lo anterior, los neuromoduladores, principalmente los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas, los IRS e IRSN, son la piedra angular del tratamiento de la PF y la HR, por lo cual los Gastroenterólogos debemos conocer su manejo, indicaciones, interacciones medicamentosas y efectos secundarios.

#### Referencias

- Schmulson M, Lopez-Colombo A, Mendoza-Gomez A, et al. The Rome III Adult Questionnaire in Spanish-Mexico has a low sensitivity for identifying IBS and higher sensitivity for uninvestigated dyspepsia. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl. 1):S-829.
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016;150:1257-61.
- Drossman DA, Chang L, Chey WD, et al. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Raleigh-NC.: The Rome Foundation, 2016.
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:151-163.
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016.
- Tack J, Drossman DA. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016.
- Yamasaki T, Fass R. Noncardiac chest pain: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:293-300.
- 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.
- Schmulson M. How to use Rome IV criteria in the evaluation of esophageal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34:258-265.
- Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology* 2016.
- Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2017;23:495-503.
- Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:542-7.
- Suzuki H. The Application of the Rome IV Criteria to Functional Esophagogastrroduodenal Disorders in Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:325-333.
- Abdallah J, George N, Yamasaki T, et al. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1073-1080 e1.
- Lopez-Colombo A, Morgan D, Bravo-Gonzalez D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:606174.
- Schmulson M, Lopez-Colombo A, Mendoza-Gomez A, et al. The Rome III Adult Questionnaire in Spanish-Mexico has a low sensitivity for identifying IBS and higher sensitivity for uninvestigated dyspepsia. *Gastroenterology* 2012;142:S-829.
- Schmulson M. Heartburn according to Rome II in Spanish-Mexico: gastroesophageal reflux must be ruled out. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:74-6.
- Fass R, Pandolfino JE, Aziz Q, et al. Esophageal disorders. In: Drossman DA, Chang L, Chey WD, Kellow JE, Tack J, Whitehead WE, Committees. TRI, eds. *Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders-Disorders of Gut-Brain Interaction. Volume II.* Fourth ed: The Rome Foundation, 2016:833-902.
- Galmiche JP, Zerbib F, des Varannes SB. Treatment of GORD: Three decades of progress and disappointments. *United European Gastroenterol J* 2013;1:140-50.
- Kondo T, Miwa H. The Role of Esophageal Hypersensitivity in Functional Heartburn. *Journal of clinical gastroenterology* 2017;51:571-578.
- Yang M, Li ZS, Chen DF, et al. Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease, and erosive esophagitis. *Clin J Pain* 2010;26:326-31.
- Fass R, Naliboff BD, Fass SS, et al. The effect of auditory stress on

- perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;134:696-705.
24. Fass R. Sensory testing of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:628-41.
  25. Wang K, Duan LP, Zeng XZ, et al. Differences in cerebral response to esophageal acid stimuli and psychological anticipation in GERD subtypes--an fMRI study. *BMC Gastroenterol* 2011;11:28.
  26. Sanvanson P, Li Z, Mei L, et al. Interplay of spinal and vagal pathways on esophageal acid-related anterior cingulate cortex functional networks in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019;316:G615-G622.
  27. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux--damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-5.
  28. Hershcovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:8-21.
  29. Vela MF, Craft BM, Sharma N, et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011;106:844-50.
  30. Matthews PJ, Aziz Q. Functional abdominal pain. *Postgrad Med J* 2005;81:448-55.
  31. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med* 2019;381:1513-1523.
  32. Delshad SD, Almaro CV, Chey WD, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology* 2020;158:1250-1261 e2.
  33. Fass OZ, Fass R. Overlap Between GERD and Functional Esophageal Disorders--a Pivotal Mechanism for Treatment Failure. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019;17:161-164.
  34. Yamasaki T, O'Neil J, Fass R. Update on Functional Heartburn. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017;13:725-734.
  35. Drossman DASE, Chang L, Kellow JE, et al. Rome IV: Diagnostic algorithms for common GI symptoms: BW&A Books, Inc. , 2016.
  36. Kawara F, Inoue J, Takenaka M, et al. The influences of pepsin concentrations and pH levels on the disinfective activity of ozone nanobubble water against helicobacter pylori. *Digestion* 2014;90:10-7.
  37. Wang YJ, Lang XQ, Wu D, et al. Salivary Pepsin as an Intrinsic Marker for Diagnosis of Sub-types of Gastroesophageal Reflux Disease and Gastroesophageal Reflux Disease-related Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2020;26:74-84.
  38. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018;154:302-318.
  39. 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.
  40. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut* 2012;61:1501-9.
  41. Hershcovici T, Fass R. Gastro-oesophageal reflux disease: beyond proton pump inhibitor therapy. *Drugs* 2011;71:2381-9.
  42. Weijenberg PW, de Schepper HS, Smout AJ, et al. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:251-259 e1.
  43. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:670-8.
  44. Limsrivilai J, Charatcharoenwithaya P, Pausawasdi N, et al. Imipramine for Treatment of Esophageal Hypersensitivity and Functional Heartburn: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2016;111:217-24.
  45. Tornblom H, Drossman DA. Psychotropics, Antidepressants, and Visceral Analgesics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:58.
  46. Shibli F, Kitayama Y, Fass R. Novel Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease: Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2020;22:16.
  47. Krarup AL, Ny L, Gunnarsson J, et al. Randomized clinical trial: inhibition of the TRPV1 system in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease and a partial response to PPI treatment is not associated with analgesia to esophageal experimental pain. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:274-84.
  48. Riehl ME, Chen JW. The Proton Pump Inhibitor Nonresponder: a Behavioral Approach to Improvement and Wellness. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:34.
  49. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF, et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2018;113:980-986.
  50. Riehl ME, Pandolfino JE, Palsson OS, et al. Feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus* 2016;29:490-6.
  51. Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Proskin

HM, et al. 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.

52. Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S, et al. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:975-82.

53. Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology* 2020.

54. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJ, et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:747-57, e350.

55. Drossman DAS, Azpiroz F, Drossman DA, et al. Multi-dimensional clinical profile (MDCP) For the functional gastrointestinal disorders: The Rome Foundation, 2015.

56. Drossman DA, Chang J, Chey WD, et al. Rome IV Multidimensional clinical profile for functional gastrointestinal disorders: The Rome Foundation, 2016.



## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### COLITIS ULCEROSA

1 Samayoa, Nadhkrishna. 2 Estrada, Gabriela. 3Madrid, Raúl. 3 Clavijo, Ana. 3 Cardoso, Diego. 4 Alvizures, José.

Jefe Servicio Gastroenterología Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)

Médico Residente de tercer año Medicina Interna IGSS

Médico Residente de segundo año Medicina Interna Hospital Universitario Esperanza UFM

Médico Interno IGSS

#### Resumen

La colitis ulcerosa es un trastorno inflamatorio crónico e idiopático de la mucosa colónica, que comienza en el recto y generalmente se extiende proximalmente de manera continua a través de parte o todo el colon, sin embargo, algunos pacientes con colitis extensa o pancolitis pueden tener ileitis. La diarrea sanguinolenta es el síntoma característico de la enfermedad. El curso clínico es impredecible, marcado por períodos alternos de exacerbación y remisión. En esta revisión discutimos la inmunología, el abordaje diagnóstico, el tratamiento médico y las principales consideraciones farmacológicas de los fármacos más utilizados.

#### Abstract

Ulcerative colitis is a chronic and idiopathic inflammatory disorder of the colonic mucosa, which begins in the rectum and generally extends proximally continuously through part or all of the colon, however, some patients with extensive colitis or pancolitis may have ileitis. Bloody diarrhea is the characteristic symptom of the disease. The clinical course is unpredictable, marked by alternate periods of exacerbation and remission. In this review we discuss immunology, diagnostic approach, medical treatment and the main pharmacological considerations of the most used drugs.

El termino enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se utiliza para referirse a enfermedades inflamatorias de tipo crónico con curso recurrente y de causa desconocida, en los cuales se puede englobar la Colitis ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC).<sup>1,2</sup> Teniendo ambas patologías periodos de remisión y reactivación de variable intensidad.

La CU es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que afecta la mucosa del colon. La afectación se inicia desde el recto y, de forma continua en sentido proximal hasta abarcar parte o la totalidad del colon sin dejar mucosa indemne.<sup>1,3</sup> Se ha observado que en 40 a 50% de los pacientes la enfermedad se circunscribe al recto y el rectosigmoide; en 30 a 40% de

los pacientes logra rebasar el sigmoide pero no compromete todo el colon, y en un 20% la colitis es total.<sup>3</sup>

La CU es una enfermedad crónica de la mucosa del colon que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales que cursa en forma de brotes de actividad durante los cuales el paciente puede presentar sintomatología clásica de la enfermedad, acompañada o no de síntomas sistémicos (siempre y cuando dependiendo de la extensión y la gravedad del brote) y/o manifestaciones extraintestinales.<sup>3</sup>

Los órganos que con mayor frecuencia se ven afectados por esta patología y comúnmente presentan manifestaciones extraintestinales son: articulaciones (artritis periférica no destructiva, afectando principalmente articulaciones grandes), piel (eritema nodoso y pioderma gangrenoso), ojos (uveítis y epiescleritis, algunos pacientes suelen ser asintomáticos o presentar ardor, enrojecimiento y prurito) y a nivel hepatobiliar ( pueden presentar colangitis esclerosante primaria, hígado grado y hepatitis autoinmune), así como manifestaciones urológicas (cálculos, obstrucción uretral y fistulas)<sup>2,3</sup>

Las características macroscópicas de la CU en su presentación más leve se caracterizan por eritema y una superficie granulosa, sin embargo, en la enfermedad grave la mucosa esta edematosa, ulcerada y con presencia de hemorragia. Cuando la afectación es prolongada pueden encontrarse pólipos de origen inflamatorio (pseudopólipos) a consecuencia de la regeneración epitelial.<sup>1,3</sup> La mucosa del colon en los pacientes que están en remisión suele tener un aspecto normal, sin embargo, en los pacientes que han padecido la enfermedad por mucho tiempo, la mucosa colónica se observa atrófica, y el colon puede presentar pérdida de las haustras y acortamiento.<sup>1,3</sup> En la CU, hay dos signos histológicos importantes que sugieren su carácter crónico y permiten diferenciarla de la colitis infecciosa.<sup>3</sup> En primer lugar la deformación en la configuración de las criptas colónicas; las criptas pueden ser bifidas y en escaso número, a menudo con un espacio entre la base de la cripta

y la capa muscular de la mucosa y, en segundo lugar, algunos pacientes tienen plasmocitos basales y múltiples agregados linfoides basales.<sup>4</sup>

## INMUNOLOGIA

El intestino consta de una extensa superficie de mucosa con vellosidades, microvellosidades y criptas que están especialmente diseñadas para aumentar el área de contacto y favorecer así la absorción de los nutrientes provenientes de la dieta.

Los alimentos están en constante contacto con más de 400 especies diferentes de bacterias comensales, que se alojan en la mucosa para facilitar todo proceso asociado a la nutrición. (4) Debido al gran número de especies de bacterias el organismo debe ser capaz de diferenciar entre las bacterias comensales y patógenas y generar una adecuada respuesta.<sup>3</sup>

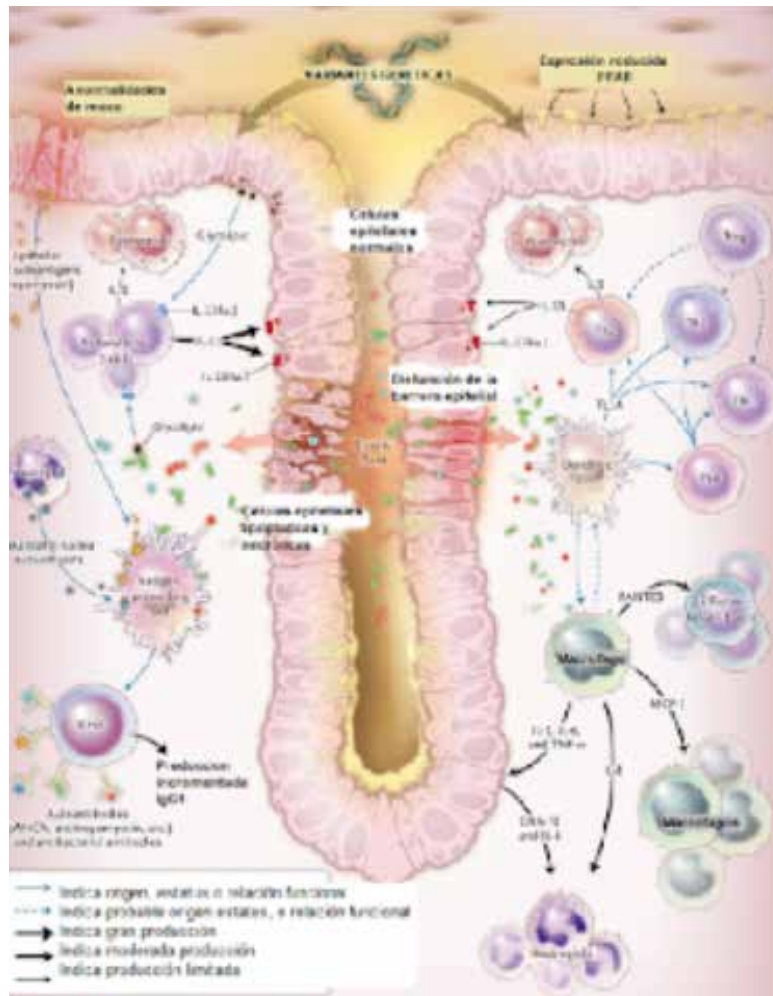


Imagen 1: tomado y adaptado de: Danese, S. and Fiocchi, C. (2013). *Ulcerative colitis*. 1st ed. The New England Journal of Medicine

La homeostasis intestinal requiere de una respuesta inmune innata controlada por la microbiota, misma que es reconocida por los receptores tipo toll (TLR). Este proceso en el que las células de huésped son reconocidas contribuye a la tolerancia de las células comensales, pero cuando el proceso no logra ser regulado de una manera óptima se produce inflamación.<sup>1,3</sup> En la actualidad no se tiene evidencia de que los errores innatos sean específicos de la CU; ya que un incremento de la expresión de TLR2 y TLR4 por los colonocitos es probablemente secundaria a la inflamación, en contraste a la EC, en las que las anomalías de la inmunidad innata si están vinculadas a las variantes de algunos genes como NOD2, ATG16L1, y IRGM cuyos productos son normalmente mediados por la microbiota de reconocimiento.<sup>1</sup>

La producción de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina 1 beta, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF) es comúnmente elevado en pacientes con EI, pero no permite la diferenciación entre CU y EC.<sup>1</sup> Existen alteraciones en la respuesta humoral y celular en la CU, como la elevación de inmunoglobulinas (IgM, IgA e IgG), pero se caracteriza principalmente por un incremento desproporcionado de IgG1 en CU.

La diferencia entre las anomalías en la inmunidad adaptativa entre CU y EC se dirige a la mucosa colónica, donde las células T CD4+, inicialmente se dividen en dos linajes Th1 y Th2; siendo así la EC un desbalance en la respuesta Th1 junto a un aumento de la producción de interferón.<sup>1</sup> En contraste la CU esta mediada por una respuesta Th2 atípica y la presencia de células T natural killer no clásicas en el colon que secretan abundante interleucina 13 que es la encargada de mediar la citotoxicidad de las células epiteliales, la apoptosis y disfunción en la barrera epitelial.<sup>1,4</sup>

Otras anomalías reportadas en la CU incluyen defectos en la barrera epitelial y reducción en la expresión del Receptor de peroxisoma proliferador activado gama (PPAR-gama), gen regulador de los genes inflamatorios.<sup>1</sup> Cabe destacar que la CU se caracteriza por anticuerpos IgG1 circulantes contra un antígeno epitelial colónico que se comparte en otros tejidos como piel, ojo, articulaciones y epitelio biliar, siendo estos los sitios de manifestaciones

extraintestinales más frecuentes de la CU.<sup>1</sup>

## DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la colitis ulcerativa se basa en la presencia de la clínica, además que el paciente presenta diarrea por más de cuatro semanas y la evidencia de inflamación intestinal activa confirmada en una colonoscopia y cambios crónicos en la biopsia.

Para que el diagnóstico sea preciso se debe definir el grado de la inflamación, y la extensión de la enfermedad con el fin de establecer pronóstico y el tratamiento adecuado de forma individualizada, ya que, para complementar el diagnóstico, los criterios se deben basar en los hallazgos endoscópicos más biopsia, estudios serológicos (VS, PCR), estudios de imágenes, lo cual ayuda a diferenciar la colitis ulcerativa de otras afecciones con características similares.

En base a hallazgos histológicos y clínicos, la CU se clasifica tradicionalmente en leve moderada y severa.

Colitis ulcerosa leve: mucosa con aspecto granular, eritematosa, puede estar friable, con pérdida del patrón vascular. Presentan cuatro o menos deposiciones al día, con o sin sangrado, sin signos de toxicidad sistémica y sedimentación eritrocitaria normal, con dolor tipo cólico leve, tenesmo y los períodos de constipación también son comunes

Colitis ulcerosa moderada: la mucosa con erosiones o micro ulceraciones, friable. Los pacientes con enfermedad moderada presentan pérdidas frecuentes con presencia de sangre, generalmente más de cuatro deposiciones al día; anemia moderada, la cual usualmente no requiere de transfusiones sanguíneas; dolor abdominal, el cual no es severo. Además, se pueden presentar signos mínimos de toxicidad sistémica con o sin presencia de fiebre.

Colitis ulcerosa severa: la mucosa con ulceraciones poco profundas con sangrado espontáneo. Los pacientes con una presentación clínica severa tienen pérdidas hemorrágicas frecuentes, generalmente más de seis al día, con presencia de cólicos severos, y signos de toxicidad sistémica, anemia, con hemoglobina <10 g/dl o velocidad de sedimentación elevada > 30 mm/hr. Los pacientes pueden presentar pérdida de peso rápida y progresiva.

### Diagnósticos diferenciales comunes en colitis ulcerativa.

| Diagnóstico.                                                                                                               | Hallazgos.                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Colitis infecciosa                                                                                                         | Historia de viajes recientes, historia de inmunosupresión, diarrea aguda, úlceras y aftas, erosiones, sangrado activo.                                              |
| Infección parasítica.                                                                                                      | Viajes al extranjero, viajes a áreas endémicas, diarreas recurrentes después de viajar.                                                                             |
| Colitis por Crohn                                                                                                          | Inflamación transmural, infiltrados parchados, mucosa con aspecto de empedrado, presencia de granulomas, fistulas, enfermedad perianal.                             |
| Colitis indeterminada.                                                                                                     | Compatible con enfermedad inflamatoria intestinal, con exámenes complementarios que no cumplen criterios compatibles con enfermedad de Crohn, o colitis ulcerativa. |
| Diverticulitis.                                                                                                            | Historia de dolor crónico en cuadrante inferior derecho, diverticulosis conocida, detección de divertículos, inflamación localizada.                                |
| Colitis microscópica. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis linfocítica</li> <li>• Colitis colágena.</li> </ul> | Diarrea acuosa, inflamación con número incrementado de linfocitos intraepiteliales. Presencia de capas de colágeno subepitelial.                                    |
| Colitis aguda autolimitada.                                                                                                | Temporalmente limitada, infiltración prominente neutrofílica y mínimos cambios en la estructura.                                                                    |



Cuadro 1 : Tomado y adaptado de: Tomado y adaptado de: Harrison. Principios de medicina interna. Volumen 2. 19ª edición. Mcgraw-hill interamericana editores, S.A. 2016

| Clasificación de mayo.                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Variable.                                                                                                                                                                                                                                                   | Puntuación.                                                                                  |   |
| Frecuencia defecatoria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal.</li> <li>• 1-2 deposiciones al día más de lo habitual.</li> <li>• 3-4 deposiciones al día más de lo habitual.</li> <li>• &gt; 4 deposiciones al día más de lo habitual.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> </ul> | • |
| Sangrado rectal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno.</li> <li>• Hilos hemáticos en menos de la mitad de las deposiciones.</li> <li>• Sangrado visible en la mayoría de las deposiciones.</li> <li>• <u>Rectorragia</u> sin heces.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> </ul> | • |
| Apariencia endoscópica de la mucosa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal.</li> <li>• Enfermedad leve.</li> <li>• Enfermedad moderada.</li> <li>• Enfermedad severa.</li> </ul>                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> </ul> | • |
| Remisión: <2                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                              |   |
| Enfermedad grave: >9                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                              |   |

Cuadro 2 : Tomado y adaptado de: Harrison. Principios de medicina interna. Volumen 2. 19ª edición. Mcgraw-hill interamericana editores, S.A. 2016

La colonoscopia con toma de biopsias es la exploración complementaria que permite confirmar el diagnóstico de colitis ulcerativa, ya que la afectación de la mucosa es difusa y continúa afectando desde el recto en sentido proximal. Las lesiones varían en función de la gravedad del brote.

En relación a la extensión de la enfermedad se puede clasificar de la siguiente forma:

**Proctitis ulcerosa:** afectación circunscrita al recto, a 15 cms desde el esfínter anal, se presenta

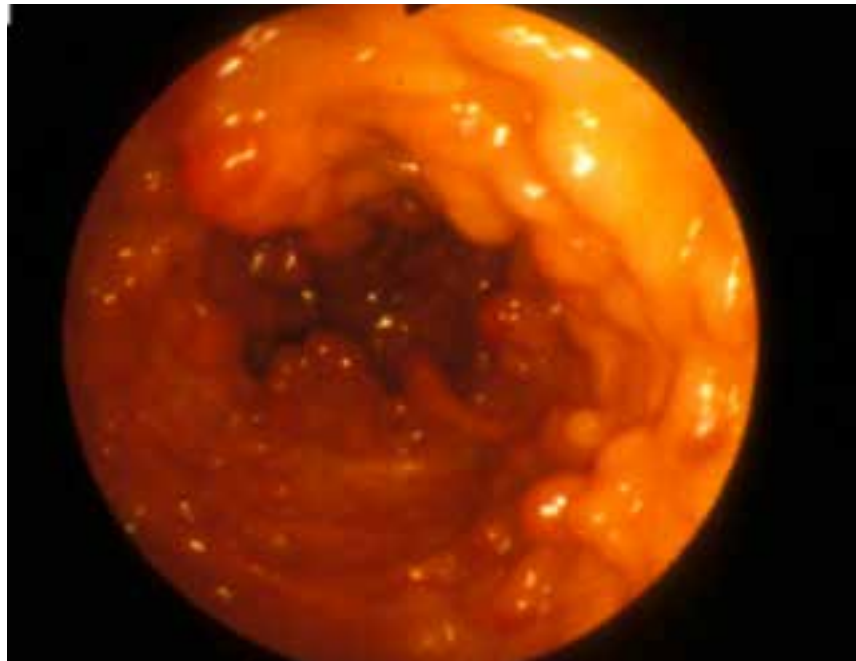
25-30% de los casos.

**Rectosigmoiditis y colitis izquierda:** afectación al recto, sigma y colon descendente hasta el ángulo esplénico, 40-45% de los casos.

**Colitis extensa:** la inflamación traspasa al ángulo esplénico, extendiéndose desde el recto hasta el ángulo hepático, incluyendo colon transverso, 5-20 % de los casos

**Pancolitis:** afectación de todo el marco colónico. 10-15% de los casos.

Para determinar la severidad y el pronóstico, una de las clasificaciones más utilizadas es la de Mayo:

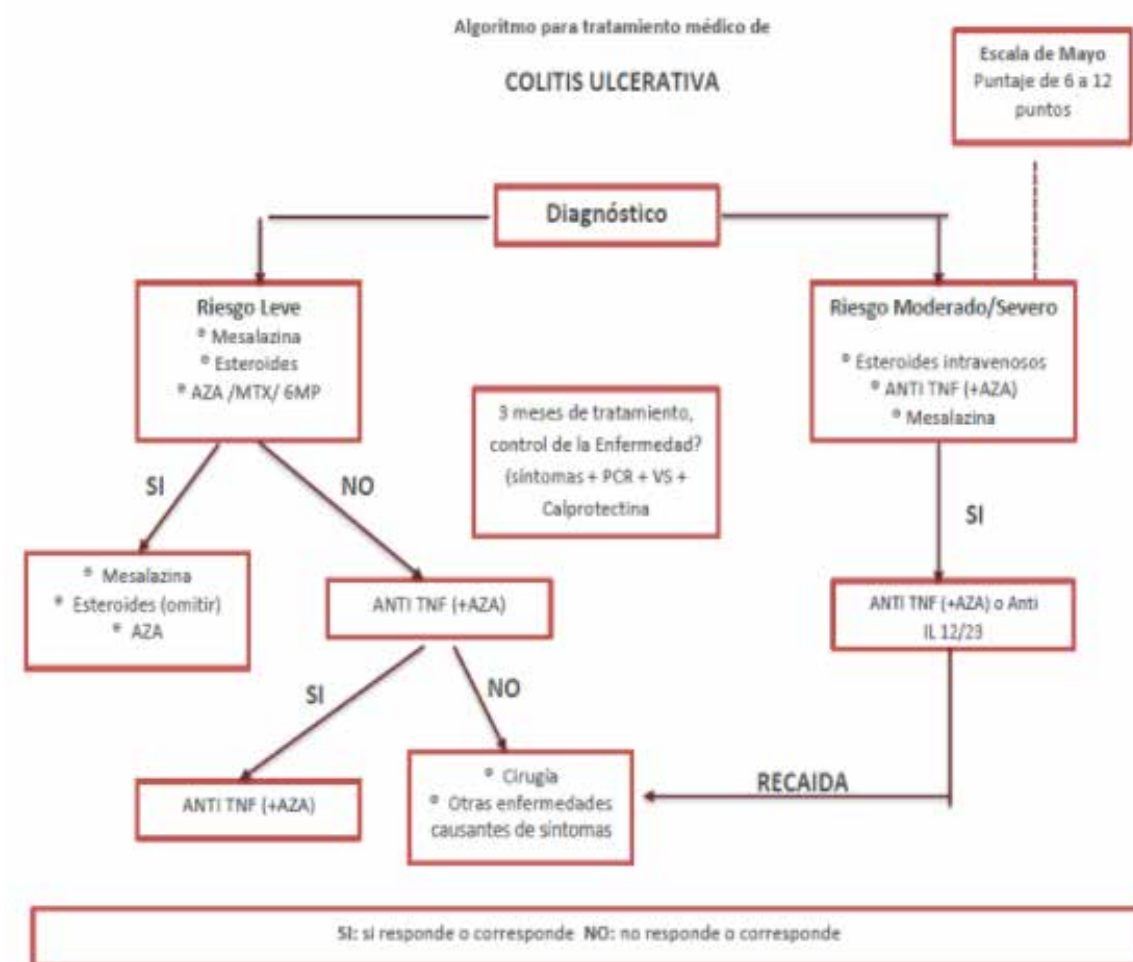


Fuente: Curr Gastroenterol Rep. 2015 Nov; 17 (11): 44

## TRATAMIENTO

La terapia de Colitis Ulcerativa (CU) difiere según el sitio de la enfermedad, la gravedad, cronicidad, disponibilidad de tratamientos actuales, y la presencia de comorbilidades.

Antes de la era de los biológicos, la gestión médica de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal estaba dominado por el uso de aminosalicilatos, corticosteroides e inmunosupresores. En las últimas dos décadas, el advenimiento de agentes biológicos que se dirigen a componentes específicos de la respuesta inmune ha mejorado mucho la atención de los pacientes con colitis ulcerosa.<sup>5</sup>



Algoritmo 1; Fuente: Dr. Nadhikrishna Samayoa Gonzalez: Miembro de la Sociedad Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Digestiva y Jefe del servicio de Gasgastroenterología, Hepatología y Endoscopia gastrointestinal del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social - IGSS. Actualización 2019

### **Colitis ulcerativa leve moderada**

Los aminosalicilatos (5-ASA), incluyendo mesalazina, la balsalazina y la sulfasalazina son un pilar de la terapia para colitis ulcerativa leve-moderada. Recientes meta análisis confirman su eficacia en el tratamiento de la enfermedad. El tratamiento tópico combinado y la terapia oral con 5-ASA fue superior a la terapia oral sola, y la terapia tópica es importante para mantener la remisión de la colitis distal.<sup>7</sup> La terapia tópica con 5-ASA es el tratamiento de elección para la proctitis.

La Budesónida multimatrix ha sido efectiva para la inducción de remisión de la colitis ulcerosa leve a moderada, con un mejor perfil de efectos secundarios que los corticosteroides sistémicos. En un ensayo aleatorio, incluyendo 410 pacientes, budesónida MMX 9 mg diarios llevó a remisión clínica y endoscópica combinada de 16.5%, en comparación al 4.5% en el grupo placebo (OR 4.49; IC del 95%: 1.47 a 13.72;  $p = 0.0047$ ). Más pacientes tuvieron mejoría clínica en 8 semanas con budesónida (42% de budesónida MMX versus 33% de placebo) con números similares para mejoría endoscópica.<sup>6</sup> Un meta análisis de probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal sugirió que puede haber un beneficio para los pacientes con CU, particularmente en mantenimiento de remisión.<sup>10</sup>

### **Colitis ulcerativa moderada severa**

#### **Tratamiento convencional**

Los corticosteroides a menudo son necesarios para inducir la remisión en colitis ulcerativa moderada-grave, pero nunca debe ser una terapia de mantenimiento. El tratamiento con azatioprina y 6-mercaptopurina en colitis ulcerativa se evaluó en una revisión Cochrane. Esta reseña concluyó que, si bien los ensayos controlados aleatorios de azatioprina en la CU fueron de mala calidad, cuatro mostraron superioridad a placebo. Un ensayo controlado aleatorio de azatioprina 2 mg / kg / día frente a mesalazina mostraron que la azatioprina era superior en términos de remisión

endoscópica y clínica, así como remisión sin esteroides.<sup>5</sup>

### **ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Infliximab fue la primera terapia biológica disponible y ha cambiado el algoritmo de tratamiento para colitis ulcerosa con una reducción en la necesidad de cirugía en pacientes hospitalizados.<sup>12</sup> Los ensayos ACT 1 / ACT 2 para CU que incluyeron 364 pacientes cada uno mostró un aumento significativo en respuesta clínica, remisión y curación de la mucosa en pacientes tratados con Infliximab. ACT 1 comparó Infliximab 10, 5 mg / kg, y placebo; ACT 2 fue un ensayo similar que también se incluyeron algunos pacientes refractarios a la terapia con 5-ASA. La respuesta clínica fue favorable en mas del 60% de los pacientes tratados con Infliximab, en relación al 37% de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0.001$ ), en la semana 8 en ambos ensayos.

En la semana 54, aproximadamente el 45% de los pacientes tratados con Infliximab tuvieron una respuesta clínica frente al 20% de los pacientes tratados con placebo. ( $p < 0.001$ ).

Adalimumab es un anticuerpo completamente humano IgG1 que también se une al TNF alfa soluble, para el tratamiento de la CU moderada-grave, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión en pacientes que han fallado los esteroides o inmunomoduladores.<sup>12</sup>

Así mismo el Golimumab anticuerpo Anti TNF humanizado es terapia de elección para pacientes naïve o fallidos a tratamientos previos con CUCI moderado - grave; recientemente en el 2019 ya fue aprobado para tratar CUCI moderado – severo el Ustekinumab, anti interleucina 12-23, para el paciente naïve o fallido a tratamiento anti TNF, este medicamento ha sido utilizado clásicamente para tratar la Enfermedad de Crohn.

Todos estos medicamentos ya han sido aprobados por EMSO y la FDA.

### **NUEVAS TERAPIAS**

Los programas de desarrollo más avanzados actualmente implican la evaluación de compuestos que bloquean los receptores de Janus cinasa (JAK) o modulan los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P). El tofacitinib, un inhibidor oral de JAK, fue aprobado recientemente para el tratamiento de la CU de moderada a

grave. Varios inhibidores más selectivos de JAK-1, incluyendo filgotinib y upadacitinib, también han mostrado resultados positivos en estudios de fase II y actualmente se están inscribiendo en programas de desarrollo de fase III. De manera similar, ozanimod, un agonista de los receptores S1P1 y S1P5, mostró resultados tempranos favorables y se está inscribiendo en ensayos de fase III. Será necesario evaluar la rentabilidad, la eficacia del tratamiento comparativo, los factores predictivos de respuesta y la seguridad relativa de los nuevos fármacos orales de molécula pequeña (SMD) en comparación con las terapias existentes.<sup>12</sup>

## CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS INDIVIDUALES

### 5-AMINOSALICILATOS

**Marca comercial:** Pentasa **Mecanismo de Acción:** Acción antiinflamatoria, a través de inhibición de la síntesis de citoquinas, prostaglandinas y leucotrienos, eliminación de radicales libres y antioxidante dentro de la mucosa intestinal. Reacciones adversas más frecuentes: Náusea (19%), Erupción cutánea (13%), dispepsia (13%), cefalea (9%) prurito (4%), leucopenia (3%), hepatitis (<1%), anemia aplásica (<1 %), Sx. mielodisplásico (<1%). Dosis: Inducción de la remisión en enfermedad activa. Inicial: 1g 3 - 4 veces al día o 1 - 2 gramos BID PO. Rectal: 1 g al acostarse, retenido durante la noche. Mantenimiento: por 6 a 8 semanas, sin embargo, dosis menores pueden administrarse por varias semanas o meses.

### INFLIXIMAB

**Marcas comerciales:** Remicade. **Mecanismo de acción:** IgG1 quimérico, murino-humano producido en células de hibridoma murino inhibe la actividad funcional del TNF alfa. **Premedicación:** Paracetamol 1g IV + clorfeniramina 10mg IV **Dosis:** inducción y mantenimiento: 5 mg/kg IV a las 0, 2 y 6 semanas, seguidos de 5 mg/kg cada 8 semanas; la dosis puede aumentarse a 10 mg/kg si no hay respuesta favorable a dosis previa. **Reacciones adversas más frecuentes:** Formación de anticuerpos contra el medicamento por ser quimérico; dolor abdominal (26%), náusea (21%), cefalea (18%), anemia (niños: 11%, adultos <1%), aumento de la TGP (1-4%), sinusitis (14%), faringitis (8-12%), infecciones (6-8%), linfoma de Hodgkin (<1%), Espasmo laríngeo o disnea al

momento de la administración (<1%)

### ADALIMUMAB

**Marcas comerciales:** HUMIRA. **Mecanismo de acción:** anticuerpo monoclonal humano anti factor de necrosis tumoral (TNF-) e induce la apoptosis de linfocitos que se encuentran anormalmente activados. **Dosis:** Dosis inicial: de 160mg SC semana 0, luego 80mg SC semana 2 **Mantenimiento:** 40mg cada 2 semanas. Las reacciones adversas similares al Infliximab, sin los efectos secundarios alérgicos respiratorios, ya que es un medicamento humanizado.

### GOLIMUMAB

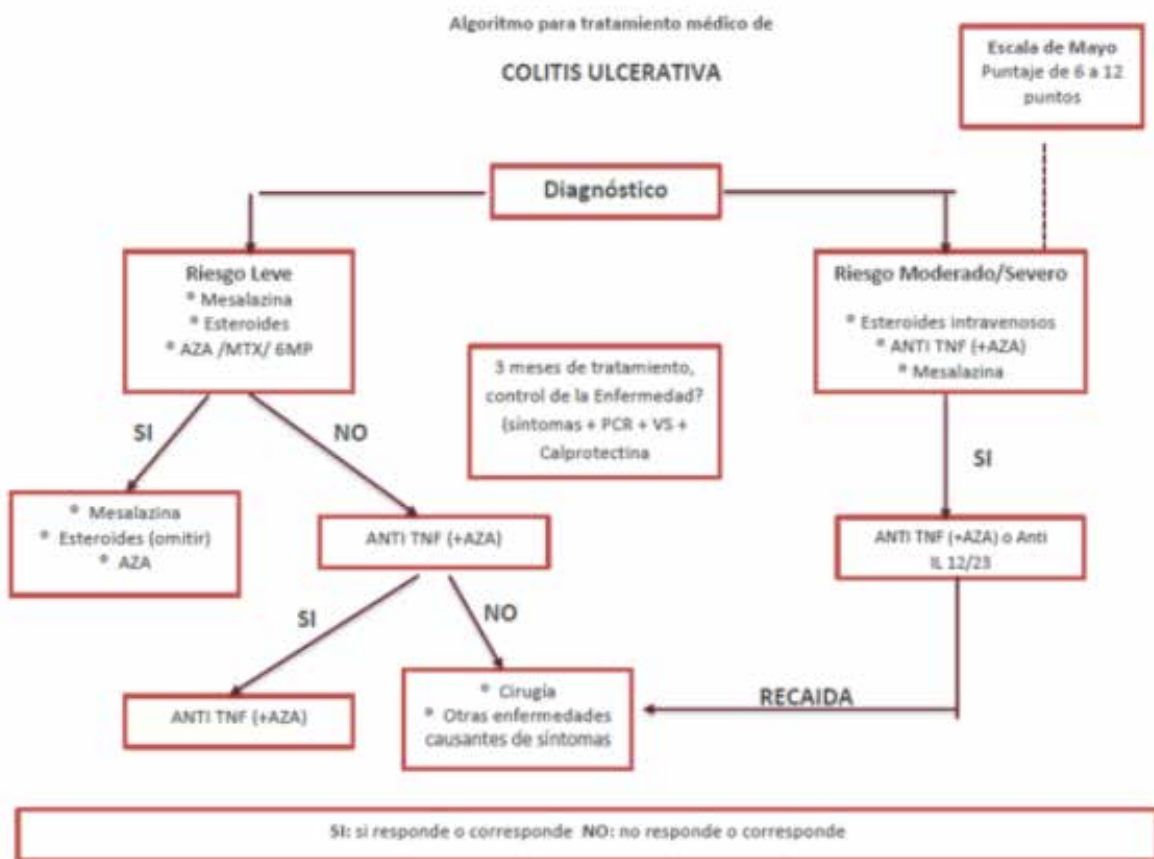
**Nombre comercial:** Simponi. **Mecanismo de Acción:** Es un anticuerpo monoclonal kappa IgG1 humano específico anti TNF-alfa. Las actividades biológicas de TNF incluyen la inducción de citoquinas proinflamatorias (interleucina -6, IL-8, factor estimulante de colonias de granulocitos. **Dosis:** Inducción: 200 mg SC en la semana 0, luego 100 mg en la semana 2, seguido de una terapia de mantenimiento de 50 - 100 mg SC cada 4 semanas. **Reacciones adversas más frecuentes:** en >10% se presentan con elevación de ANA, desarrollo de anticuerpos; infecciones graves principalmente en el tracto respiratorio son poco frecuentes.

### USTEKINUMAB

**Nombre comercial:** Stelara. **Mecanismo de acción:** Anticuerpo monoclonal humano que interfiere con las citoquinas proinflamatorias, IL -12 y la IL-23. Produciendo inactivación de linfocitos NK, evitando diferenciación y activación de las células T CD4 +. Ustekinumab también interfiere con la expresión TNF-, IP-10 e IL-8. **Indicación:** CUCI (estudio fase 3 UNIFI) **Dosis:** Inducción IV: 6mg/kg o ≤55 kg: 260 mg dosis única (DU); > 55 kg a 85 kg: 390 mg DU; > 85 kg: 520 mg DU. **Mantenimiento SC:** 90 mg, iniciar el mantenimiento 8 semanas después de la dosis de inducción IV, y luego 90mg sc cada 12 semanas.

“Previo a utilizar estos medicamentos, se deben de realizar exámenes para descartar TB, hepatitis virales, HIV, infecciones bacterianas o procesos tumorales”.





## BIBLIOGRAFIA

1. Danese, S. and Fiocchi, C. (2013). Ulcerative colitis. 1st ed. The New England Journal of Medicine, pp.1-3.
2. Peppercorn M, Kane S, Rutgeerts P, Robson K. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. UpToDate; 2019.
3. Harrison. Principios de medicina interna. Volumen 2. 19ª edición. Mcgraw-hill interamericana editores, S.A. 2016
4. Yamamoto-Furusho J. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revista de Gastroenterología de México. 2012;77:39-41.
5. Curr Gastroenterol Rep. 2015 Nov; 17 (11): 44.
6. Drugs. 2019 Jul 17. doi: 10.1007/s40265-019-01169-y.
7. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012;107(2):167-76.
8. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, Gordon GL, Clemmons Dr. Golden PL, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. Gastroenterology. 2015;148(4):740-50 e2.
9. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease.
10. Meior Pract Res Clin Gastroenterol. 2016 Feb; 30 (1): 55-71.
11. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Mar; 45 (5): 617-630
12. Expert Opin Biol Ther. 2017 May; 17(5):613-621.

## MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

1Samayoa, Nadhikrishna. 2Chacón, Claudia. 3Ramírez, Mericy. 2 Tobar, Eduardo. 4 Paiz, José.  
Jefe de servicio de gastroenterología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS),

Médico residente III Medicina interna IGSS

Médico residente III Hospital Universitario Esperanza

Médico Interno de Pregrado Universidad Francisco Marroquín

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica. EII comprende afecciones caracterizadas por activación inmunitaria crónica o recurrente e inflamación dentro del tracto gastrointestinal. La Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU) son las 2 formas principales de EII, siendo enfermedades crónicas que generalmente comienzan en la edad adulta y duran toda la vida.

En occidente, la incidencia y prevalencia de enfermedades inflamatorias del intestino ha aumentado en los últimos 50 años, hasta 8–14 / 100,000 y 120–200 / 100,000 personas, respectivamente, por colitis ulcerosa y 6–15 / 100,000 y 50–200 / 100,000 personas, respectivamente, para la enfermedad de Crohn (2). De esta población se estima que entre el 6% y el 25% de todos los pacientes con enfermedad de Crohn tienen una manifestación extraintestinal (es) y el 25% de los pacientes con colitis ulcerosa.<sup>1</sup>

Se consideran manifestaciones extraintestinales de EII las alteraciones hepáticas, presentándose en EC con mayor frecuencia los cálculos biliares que ocurren en 14.35 / 1000 pacientes-años de seguimiento entre personas con enfermedad de Crohn, aproximadamente el doble de la tasa de la población general, a menudo se observan elevaciones asintomáticas y leves de las pruebas bioquímicas hepáticas en la enfermedad de Crohn, pero solo unos pocos de estos pacientes desarrollan evidencia clínica de cirrosis. Sin embargo, una amplia gama de complicaciones hepatobiliares está asociadas con la CU, desde elevaciones leves en los niveles séricos de aminotransferasa y fosfatasa alcalina los cuales son comunes en los ataques graves de CU hasta la complicación hepatobiliar más importante asociada con la CU que es la colangitis esclerosante primaria, que ocurre en

aproximadamente el 3% de los pacientes, en comparación con EC que se presenta en menos del 3% de los pacientes.<sup>2</sup>

Es decir que las enfermedades inflamatorias del intestino están asociadas con varios trastornos hepatobiliares, considerando así que la prevalencia de disfunción hepática aumenta del 3% al 50% de acuerdo con las definiciones utilizadas en diferentes estudios. Con menos frecuencia, los trastornos hepatobiliares asociados a enfermedades inflamatorias intestinales incluyen: hepatitis autoinmune, síndrome de superposición (HAI con CBP o CEP), colangitis esclerosante primaria, colangiopatía asociada a IgG4, colangitis biliar primaria, amiloidosis hepática, hepatitis granulomatosa, colelitiasis, trombosis de la vena porta y absceso hepático.<sup>3</sup>

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se considera la enfermedad hepática más común en la EII, y en la actualidad se valora más como una comorbilidad, que como una manifestación extraintestinal de la EII. La colangitis esclerosante primaria es la complicación hepatobiliar más específica asociada con la EII, particularmente en la CU. Los granulomas, el absceso hepático, la amiloidosis y los cálculos biliares se observan convencionalmente en la EC, mientras que el Colangitis esclerosante primaria y la hepatitis autoinmune generalmente se describen en la CU y algunos trastornos hepatobiliares son causados por el tratamiento de la EII, ya que la mayoría de ellos son potencialmente hepatotóxicos.

### HEPATITIS AUTOINMUNE ASOCIADA A EII

#### DEFINICIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se refiere

a un enfoque que engloba fundamentalmente la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU), es un trastorno inflamatorio crónico del tracto intestinal secundario a actividad inmune que resulta en síntomas intestinales

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es de patogénesis multifactorial, con posible asociación a distintos desórdenes autoinmunes, entre los cuales se encuentra la hepatitis autoinmune (HAI). Se ha postulado una serie de características diferenciales de la EII asociada a la misma. Es frecuente que en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se observen cambios analíticos o clínicos que indican la existencia de una enfermedad hepatobiliar.<sup>4</sup>

#### **La frecuencia de estos hallazgos oscila entre:**

11 y 49% la colitis ulcerosa (CU)

15 y el 30% en la enfermedad de Crohn (EC)

Se ha documentado una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en el sexo femenino. En cuanto al tipo de EII, en Latinoamérica, si bien las enfermedades autoinmunes hepáticas se relacionan habitualmente con colitis ulcerosa se ha comenzado a documentar un aumento en frecuencia en la enfermedad de Crohn.

En los pacientes con CU y enfermedades autoinmunes hepáticas se postula un posible enlace específico entre la inflamación del colon y el hígado. Más frecuentemente se relaciona con colangitis esclerosante primaria, pero también con hepatitis autoinmune (HAI) o su combinación (síndrome de solapamiento o colangitis esclerosante autoinmune [CEA]), según predomine un patrón de colestasis, necrosis hepatocelular o mixto respectivamente.

La Hepatitis Autoinmune, de etiología desconocida, representa menos del 10% del total de las hepatitis crónicas. Se caracteriza, aunque no es indispensable para el diagnóstico, por la presencia de autoanticuerpos séricos y elevación de globulinas en sangre, una hipergammaglobulinemia a expensas de IgG. Habitualmente, pero no siempre existe una elevación de VSG.

#### **Se describen 3 formas clínicas:**

**TIPO 1** se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), antimusculo liso (SMA) y antiactina IgG. (70 – 80% de los casos)

**TIPO 2** se asocia con anticuerpos antimicrosomales hepatorenales (LKM) y al antígeno frente al citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1).

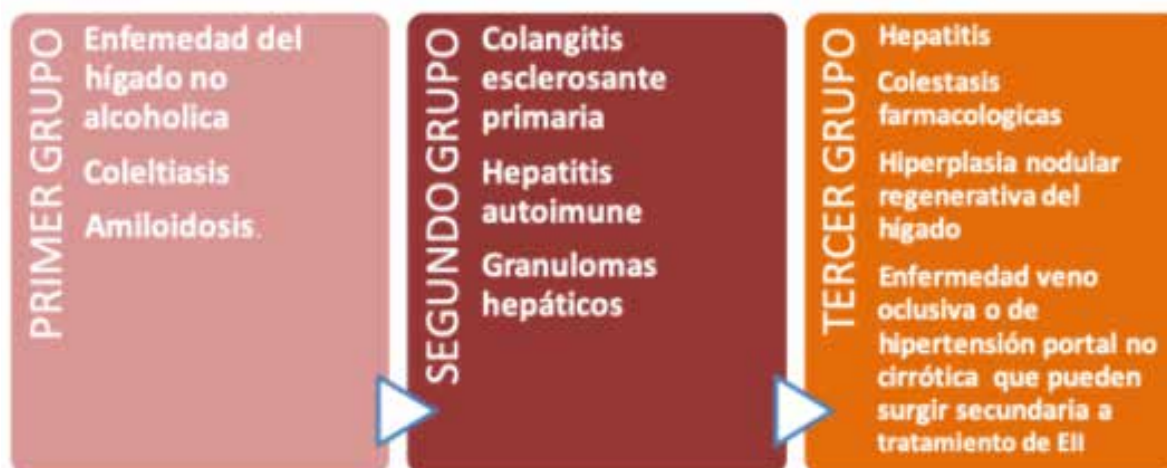
**TIPO 3** se asocia con anticuerpos antiantígenos hepáticos solubles (SLA/LP).

Se desconoce aún con seguridad cual es la frecuencia real de incidencia de hepatitis autoinmune en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sin embargo, estas alteraciones se observan en algunos pacientes desde el primer momento en que se estudia la patología, mientras que en otras surgen en el curso de la enfermedad.

Dicha asociación se da en unos casos siendo claras complicaciones de la EII, en otros, la causa de las lesiones es desconocida, al igual que es desconocida la etiología de esta última enfermedad, pero probablemente se relacionan con la EII por compartir mecanismos patogénicos comunes.

#### **ETIOLOGIA**

Hay casos en los que las alteraciones hepáticas se deben a reacciones adversas a algunos de los fármacos que habitualmente se emplean en el tratamiento de Enfermedad Inflamatoria. Por lo cual también se pueden dividir las etiologías como se muestra en la Figura 1



La hepatitis autoinmune asociada a la Colitis Ulcerosa responde adecuadamente a la inmunosupresión con corticoides y azatioprina.

| SINTOMA MAS COMUN | SINTOMAS QUE EXCLUYEN DIAGNOSTICO | PRESENTACION CLINICA EXTRAHEPATICA |
|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Fatigabilidad     | Prurito                           | Poliartitis crónica.               |
| Hepatomegalia     | Hiperpigmentación                 | Tiroiditis autoinmune              |
| Ictericia         | Perdida de peso                   | Manifestaciones cutáneas           |
| Esplenomegalia    | Patrón colestásico                | Síndrome de Sjögren .              |
|                   | Ascitis                           | Enfermedad celiaca                 |
|                   | Encefalopatía                     | Candidiasis mucocutánea            |
|                   | Hemorragia variceal               |                                    |

**Tabla 1.** Criterios Clínicos de hepatitis autoinmune <sup>(4)</sup>

## CRITERIOS BIOQUIMICOS DE LABORATORIO

Transaminasas

Bilirrubinas

GGT

Fosfatasa alcalina

Hipergamaglobulinemia

IgG presente 85%

Autoanticuerpos hepáticos presentes en 75%

ANA SMA LKM1 LC1 SLP



### **DIAGNOSTICO SEROLOGICO**

|                                  |                                                             |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| ANA *                            | Anticuerpos antinucleares.                                  |
| SMA*                             | Anticuerpos del musculo liso                                |
| ANTI LKM1**                      | Anticuerpos contra el microsoma hepático renal tipo 1       |
| ANTI SLA                         |                                                             |
| p ANCA atípicos                  | Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos                    |
| ANTI ACTINA                      | Anti actina                                                 |
| ANTI ASIALOGLYCOPROTEIN RECEPTOR | Receptor de asialoglicoproteína (recombinante subunidad h1) |
| ANTI LIVER CYTOSOL TYPE 1        | Anti hígado citosol tipo 1.                                 |

SMA Y ANA \* tienen mejor rendimiento y sensibilidad

si son detectados juntos. (especificidad del 99% y precisión diagnóstica del 57 %)

ANTI LKM1 \*\* suelen estar presentes en ausencia de SMA y ANA

**PANCA ATÍPICOS:** útil en el diagnóstico de pacientes que tienen falta de autoanticuerpos convencionales positivos por la falta de ANCA convencional, esta dirigidos contra antígenos dentro del núcleo, en lugar del citoplasma de los granulocitos, y las reactividades se localizan en las proteínas dentro de la lámina del núcleo.<sup>5</sup>

IgA de gran valor para descartar

enfermedad celiaca.

ANTI ACTINA Las reactividades dobles a la actina y la alfa actina están asociadas con la enfermedad grave.

ANTI HÍGADO CITOSOL TIPO 1 con frecuencia concurrente con anti LKM1, principalmente en pacientes jóvenes menores de 20 años asociado con enfermedades inmunes concurrentes del hígado, con severa inflamación y progresión rápida de cirrosis.

#### **SISTEMA DE PUNTUACIÓN SIMPLIFICADO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE<sup>5</sup>**

| CATEGORIA                         | VARIABLE                                  | SCORE |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|-------|
| <b>AUTOANTICUERPOS</b>            |                                           |       |
| ANA O SMA                         | 1:40                                      | +1    |
| ANTI LKM1                         | ≥1:80                                     | +2    |
|                                   | ≥1:40                                     |       |
| ANTI SLA                          | POSITIVA                                  | +2    |
| <b>NIVELES DE INMUNOGLOBULINA</b> |                                           |       |
| Immunoglobulina G                 | >1 X ULN                                  | +1    |
|                                   | >1.1 x ULN                                | +2    |
| <b>HALLAZGOS HISTOLOGICOS</b>     |                                           |       |
| Presentación morfológica          | Compatible con hepatitis autoinmune       | +1    |
|                                   | Hallazgos típicos de hepatitis autoinmune | +2    |
| INFECCIÓN VIRAL                   | Ausencia de hepatitis viral               | +2    |
| Diagnostico definitivo            | ≥7 puntos                                 |       |
| Diagnostico probable              | 6 puntos                                  |       |

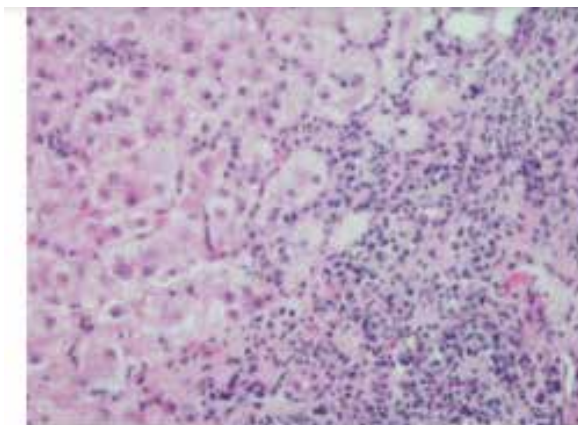
## PRESENTACION HISTOLOGICA

Realizar biopsia siempre que se sospeche del diagnóstico, ya que es indicación absoluta. Entre los hallazgos que obtendremos como positivos se encuentra:

Hepatitis de interfase

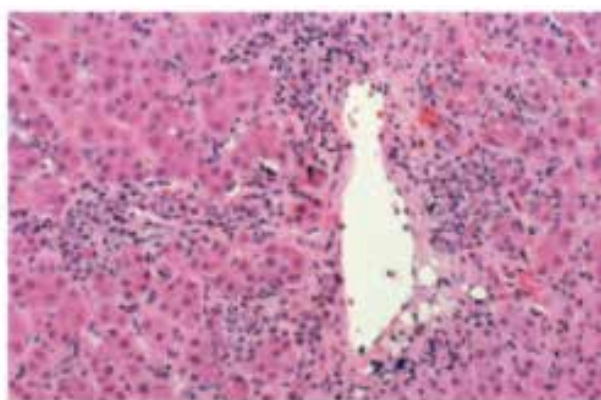
Infiltración de células plasmáticas, hepatocitos en roseatas y/o necrosis centrolobular.

## PATOLOGIA



**Imagen 1.** Imagen tomada de ALBERT J. CZAIA, Autoimmune Hepatitis C, capítulo 90 , pp. 2 <sup>(5)</sup>

Histopatología de interfase de la hepatitis. En la imagen 1 La placa limitante del tracto portal se ve interrumpida por un infiltrado linfoplasmocítico. Este patrón histológico es el sello distintivo de la hepatitis autoinmune, pero no es específico de la enfermedad. (H&E, × 200.)



**Imagen 2.** Tomada de ALBERT J. CZAIA, Autoimmune Hepatitis C, capítulo 90 , pp. 2 <sup>(5)</sup>

Histopatología de la necrosis centrilobular de la zona 3 con rosetas de hepatocitos. En la imagen 2, las células inflamatorias mononucleares rodean la vénula hepática terminal y se distribuyen difusamente en el parénquima hepático. La arquitectura hepática está desorganizada, y las rosetas de hepatocitos están en el área perivenular. (ÉL,  $\times 200$ .)

#### INDICACIONES DE TRATAMIENTO:



## **COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA ASOCIADA A EII**

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad colestásica crónica, caracterizada por una inflamación con fibrosis y obliteración de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Se asocia a una colitis ulcerosa en la mayoría de los casos. El proceso de colestasis crónica finalmente conduce a una cirrosis biliar. La etiopatogenia es desconocida pero en ella intervienen trastornos de la inmunidad, potenciales agentes tóxicos o infecciosos procedentes del intestino, un daño isquémico de los conductos biliares y quizá una alteración de los transportadores hepatobiliares.<sup>6</sup>

### **Etiopatogenia**

Es desconocida, pero se han detectado diferentes factores genéticos y adquiridos, tóxicos o infecciosos. La potencial patogenia autoinmunitaria se basa en la observación de alteraciones de la inmunidad humoral con presencia en el suero de niveles elevados de inmunoglobulina Ig G e IgM, así como la presencia de autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, y especialmente los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos. También se ha descrito un infiltrado inflamatorio por linfocitos T con aumento de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-) y cambios en los colangiocitos que expresan citocinas proinflamatorias y profibrogénicas y moléculas de adherencia, así como la expresión aberrante de antígenos de histocompatibilidad de clase II. Debido a la estrecha asociación entre CEP y colitis ulcerosa se ha especulado que la inflamación crónica del colon podría favorecer el paso de bacterias intestinales o de moléculas originadas en el colon directamente al tracto portal y, en consecuencia, se produciría una inflamación crónica de las vías biliares que daría lugar a la enfermedad colestásica. En este sentido, se ha demostrado bacteriemia portal en pacientes con colitis ulcerosa, y también una cierta asociación con *H. pylori* y anticuerpos anti-*Chlamydia*. Algún estudio experimental sustentaría la hipótesis de la infección procedente del colon<sup>25</sup> pero no existen datos suficientemente sólidos. El papel de los ácidos biliares tóxicos procedentes del intestino es otra de las hipótesis que se ha propuesto, quizá generada en mayor magnitud por la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>7</sup>

La lesión isquémica de los conductos biliares es otra de las hipótesis que se ha planteado para

entender la patogenia de la CEP, y se sustenta en la observación de lesiones idénticas a la CEP en pacientes con traumatismos hepáticos con disminución del flujo arterial hepático, en pacientes trasplantados y en pacientes con infusión intraarterial de fluoxiuridina o alcohol.<sup>7</sup>



## Diagnóstico

| Cuadro Clínico     |                        |
|--------------------|------------------------|
| Signos<br>Síntomas | Y %<br>De<br>Pacientes |
| Fatiga             | 75                     |
| Prurito            | 70                     |
| Ictericia          | 65                     |
| Pérdida De Peso    | 40                     |
| Fiebre             | 35                     |
| Dolor Abdominal    | 15                     |
| Hepatomegalia      | 55                     |
| Esplenomegalia     | 30                     |
| Hiperpigmentación  | 25                     |
| Xantomas           | 4                      |

| HALLAZGOS BIOQUÍMICOS      |                              |
|----------------------------|------------------------------|
| PRUEBA DE LABORATORIO      | % de resultados<br>anormales |
| FOSFATASA ALCALINA         | 99-100                       |
| TGO/TGP SÉRICA             | 85-95                        |
| BILIRRUBINA TOTAL          | 65                           |
| ALBUMINA SÉRICA DISMINUIDA | 15-20                        |
| TIEMPO DE PROTROMBINA      | 5-10                         |
| GAMMAGLOBULINA SÉRICA      | 30                           |

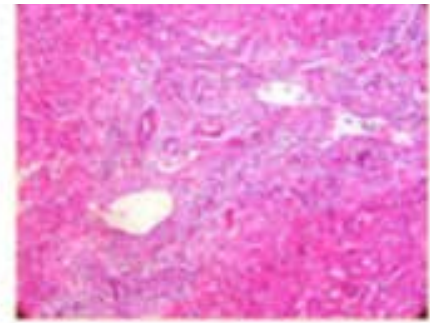
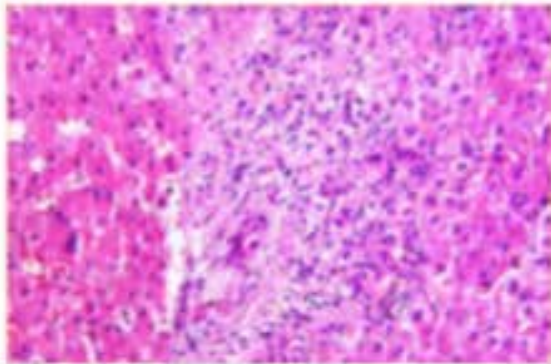
Puede observarse un aumento de las inmunoglobulinas en el 61% de los casos, preferentemente de la IgG. La IgM está aumentada en menos casos (20-45%). Los anticuerpos antimitocondriales son negativos, y desde el punto de vista inmunológico, el dato más característico es la detección de anticuerpos frente a los neutrófilos (pANCA) que se observa en el 26-85% de los casos. Estos anticuerpos que se hallan en la CEP son distintos de los anticuerpos antineutrófilos que se detectan en los pacientes con granulomatosis de Wegener y otras vasculitis. En la CEP así como en la colitis ulcerosa los pANCA se localizan en la periferia del núcleo de los neutrófilos y por ello se ha propuesto que deberían denominarse anticuerpos antinucleares de los neutrófilos. Estos anticuerpos también se observan en pacientes con colitis ulcerosa y hepatitis autoinmune.<sup>8</sup>

### Exploraciones de imagen

La colangiorresonancia es el procedimiento no invasivo imprescindible para hacer el diagnóstico de la enfermedad. El método colangiográfico más preciso para el diagnóstico es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, solo debe realizarse el procedimiento invasivo cuando se prevé una actuación terapéutica.<sup>8</sup>

| ANORMALIDADES EN LA COLANGIOGRAFÍA |                                                                                             |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| CONDUCTOS BILIARES INTRAHEPATICOS  |                                                                                             |
| I                                  | Leve irregularidad del contorno de los conductos pero sin estenosis                         |
| II                                 | Estenosis segmentaria                                                                       |
| II                                 | Larga estenosis del colédoco                                                                |
| I                                  |                                                                                             |
| I                                  | Extrema irregularidad de los márgenes con imágenes similares a divertículos                 |
| V                                  |                                                                                             |
| CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPATICOS  |                                                                                             |
| I                                  | Múltiples estenosis, conductos biliares de calibre normal o con dilatación mínima           |
| II                                 | Múltiples estenosis, dilatación sacular, disminución de la arborización                     |
| II                                 | Imágenes de las vías biliares cortadas con ramas centrales llenas a pesar de <u>presión</u> |
| I                                  | adecuada para el llenado                                                                    |

Biopsia hepática es una prueba adicional para el diagnóstico, que apoya los hallazgos colangiográficos y tiene especial utilidad cuando la enfermedad afecta a los pequeños conductos biliares intrahepáticos. De hecho, las recientes guías clínicas proponen que la biopsia hepática sólo debería indicarse en los pacientes que no tienen evidencias colangiográficas de lesión de grandes vías biliares o cuando hay sospecha de un síndrome de solapamiento.<sup>9</sup>



Espacio porta que muestra ligero

## TRATAMIENTO

El tratamiento específico consiste en administrar ácido ursodesoxicólico a dosis de 20 mg/kg/día. El tratamiento mejora las alteraciones analíticas, pero sobre todo retrasa la progresión de la fibrosis y asimismo mejora las anomalías colangiográficas.<sup>10</sup>

La estenosis biliar única o predominante debe tratarse mediante dilatación con balón o prótesis, mejor por vía percutánea para reducir la incidencia de episodios de colangitis ascendente.<sup>6</sup>

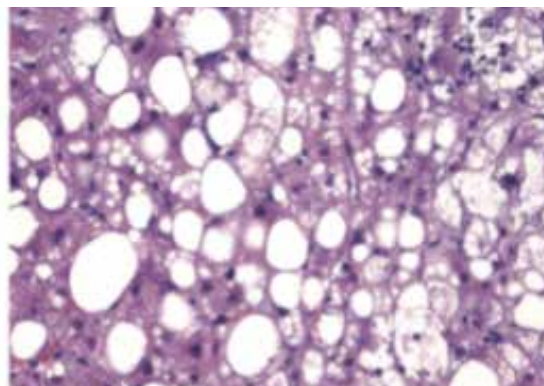
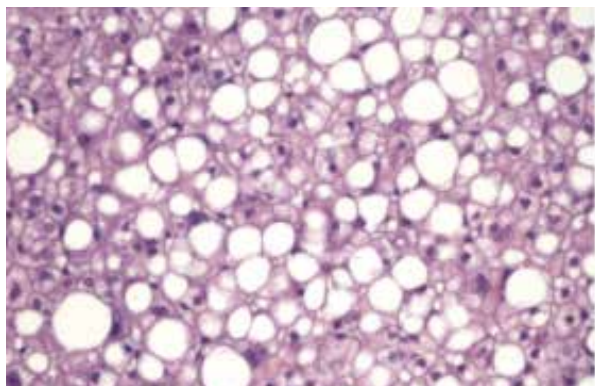
Como profilaxis de los episodios de colangitis bacteriana recurrente se aconseja la administración de antibióticos de forma cíclica, tales como ciprofloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, norfloxacina o ampicilina durante periodos de 3 a 4 semanas.<sup>10</sup>

El trasplante hepático es la última opción terapéutica. Está indicado con niveles de bilirrubinemia superiores a 6 mg/dl durante más de seis meses, manifestaciones secundarias a la hipertensión portal como hemorragia variceal, ascitis y encefalopatía hepática, episodios recurrentes de colangitis bacteriana, y prurito refractario al tratamiento médico convencional en ausencia de una estenosis dominante

susceptible de ser corregida mediante un abordaje radiológico, endoscópico o mixto.<sup>7</sup>

## ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA A EII

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD por sus siglas en inglés) se refiere a la presencia de esteatosis hepática con o sin inflamación y fibrosis hepática, sin causas secundarias presentes. Esta se puede subdividir en hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés). NAFLD se presenta generalmente sin signos de inflamación (imagen 5) mientras NASH se asocia a inflamación hepática que puede ser indistinguible histológicamente de la esteatohepatitis alcohólica (imagen 6).<sup>11</sup>



En paciente con EII, la prevalencia de NAFLD se ha estimado entre 8-40% sin mostrar diferencia entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa.<sup>12</sup> Hasta el momento, los medicamentos utilizados durante la EII (esteroides y metrotexate) y los factores de riesgo metabólicos como la obesidad, han sido sugeridos como la causa de esta enfermedad hepática.<sup>11</sup> Sin embargo, se ha visto una prevalencia de NAFLD en hasta el 40% de los pacientes con EII con un índice de masa corporal de 21 Kg/m<sup>2</sup>.<sup>13</sup> Además, se ha visto una correlación entre los cambios grasos hepáticos con la severidad de la colitis.<sup>14</sup>

### Características clínicas y diagnóstico

En la clínica 48%-100% de los pacientes con NAFLD son asintomáticos. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar dolor leve en cuadrante superior derecho, fatiga y malestar general. El signo más común en estos pacientes es la hepatomegalia, no obstante, los pacientes también pueden presentarse con esplenomegalia, telangiectasias, eritema palmar y ascitis.<sup>2</sup>

En las pruebas de laboratorio, la elevación de 2-4 veces el valor normal de las enzimas hepáticas AST y ALT se presenta en la mayoría de los pacientes y es utilizada frecuentemente para el diagnóstico de NAFLD en EII, aun cuando cuenta con un pobre valor predictivo negativo. La fosfatasa alcalina se eleva en un tercio de los pacientes y las bilirrubinas, albumina y tiempos de coagulación usualmente permanecen entre límites normales.<sup>2</sup>

El estandarte de oro para el diagnóstico de NAFLD es la biopsia hepática. Esta, no solo ayuda identifica la presencia de NAFLD, sino que es la única forma de diferenciar entre NASH

y NAFLD.<sup>11</sup> La biopsia es altamente invasiva y presenta complicaciones severas por lo que solo es utilizada para los pacientes en los cuales la biopsia pudiera tener influencia sobre el manejo del paciente, como en el caso de sospecha de hepatocarcinoma.<sup>2</sup> Por estas razones en la actualidad se utilizan otros métodos diagnósticos.

Entre las técnicas más estudiadas y accesibles se encuentra la elastografía transitoria, la cual utiliza ondas de amplitud corta que se propagan a través del parénquima hepático. La velocidad con la que las ondas se movilizan se correlaciona con la rigidez hepática. Uno de los métodos diagnósticos más nuevos es la elastografía por resonancia magnética (MRE), la cual parece diferenciar de mejor manera una fibrosis leve de una severa con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 85%. Las desventajas del MRE es que es de muy alto costo y poco accesible, más en países en vías de desarrollo.<sup>2</sup>

En las situaciones en las cuales no se cuenta con una elastografía transitoria, el ultrasonido hepático y la tomografía axial computarizada son opciones de menor costo para el diagnóstico de NAFL.<sup>11</sup>

### Tratamiento

El manejo de esta enfermedad se basa en la causa de la esteatosis si es por síndrome metabólico, el tratamiento se basa en la dieta mas el manejo de la enfermedad de base. El segundo paso del manejo es omitir los medicamentos hepatotóxicos como el metrotexate y los esteroides, aunque por la enfermedad de base, esto no siempre es posible .<sup>11</sup> Otros medicamentos utilizados para NAFLD son la vitamina E, que se ha asociado con mejoras de NASH, cuando es utilizada a diario por 2 años, sin presentar mejora en la fibrosis,

y la pioglitazona la cual aun no es aprobada por la FDA para el manejo de NASH, pero ha demostrado mejora en esta enfermedad al ser utilizada por 6 meses y podría mejorar la fibrosis hepática.<sup>2</sup>

Es importante el manejo de la enfermedad, ya que la falta de este puede llevar al paciente a presentar complicaciones: cirrosis, falla hepática, hipertensión portal y carcinoma hepatocelular.<sup>13</sup>

En los estudios más recientes, se ha reportado que los medicamentos anti-TNFa podrían ser un factor protector contra NASH, ya que el TNFa participa en las vías inflamatorias del desarrollo de inflamación hepática. En estudios en ratas con dietas altas en grasa, Infliximab ha demostrado reducción en la esteatosis hepática, necrosis y fibrosis en los roedores con NASH. Adalimumab ha demostrado tener efectos similares en roedores. En humanos la pentoxifilina, un inhibidor no selectivo de fosfodiesterasa, que reduce la producción de TNF, también ha reportado una mejora bioquímica en la reducción de los niveles de las enzimas hepáticas en pacientes con NASH.<sup>12</sup>

## CONCLUSION

La EII en Guatemala ha aumentado en las últimas dos décadas, será que se diagnostica más o su incidencia ha incrementado, lo que si es cierto es que la mayoría de CUCI son leve – moderado, controlándose con terapia convencional y la enfermedad de CROHN es menos frecuente, pero su presentación fenotípica en su mayoría es moderada – severa, ameritando desde un inicio tratamiento biológico; en lo que si hay que ser hincapié luego de esta revisión, es que debemos de poner más atención en la enfermedades hepatobiliares relacionadas a EII, para su detección temprana, tratamiento oportuno y seguimiento con el fin de evitar o retrasar las complicaciones de una enfermedad hepática avanzada.

## Bibliografía

Corpechot C et al: A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis, *N Engl J Med* 378:2171–81, 2018, Primary Biliary Cholangitis.

Dawn, M. Torres, Nonalcoholic Fatty Liver chapter 87. Pp. 1428 -1440

ALBERT J. CZAJA, Autoimmune Hepatitis, chapter 90, pp 1410-1510, 2019.

Rosa M<sup>a</sup> Morillas, Ramón Planas; Hepatitis Autoimmune , Capitulo 50 Hígado, pp.1-12, Barcelona, 2012.

L.M. Giraldo Escobar, N. Crespo Madrid, Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Unidad para el Cuidado Integral de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, pp1-4 España Recibido el 17 de septiembre de 2013; aceptado el 14 de noviembre de 2013.

Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(1):41–52.

Siccardi RB, Ganduglia MN, Goytia LA V, Fasolino LM. Colangitis esclerosante primaria. *Prensa Med Argent*. 1999;86(6):562–72.

Molina M, Ferrer J, Gomez N. Colangitis esclerosante primaria. *Acta gastroenterol latinoam*. 1984;14(3):225–8.

Parés A. Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Cirrosis biliar primaria. *J Hepatol* [Internet]. 2009; 51:237–67. Available from: [https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudaspracticas/66\\_Cirrosis\\_biliar\\_primaria\\_Colangitis\\_esclerosante\\_primaria.pdf](https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudaspracticas/66_Cirrosis_biliar_primaria_Colangitis_esclerosante_primaria.pdf)

Castrillón G, Mayorga CA, De Jesús Carmona M, Valencia AM. Colangitis esclerosante primaria primary sclerosing Cholangitis. *Rev Colomb Radiol*. 2010;30:45–52.

Sunil, S. G. (2019, July). Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. Retrieved from [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?source=related\\_link](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?source=related_link)

Restellini, S. (2016, September 27). Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. Retrieved from <https://www.bioportfolio.com/resources/pmarticle/1591550/Hepatic->



manifestations-of-inflammatory-bowel-diseases.html

Yaccob, A., & Mari, A. (2018). Practical clinical approach to the evaluation of hepatobiliary disorders in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterology*, 10(3), 309-315. doi:10.1136/flgastro-2018-101037

Navaneethan, U., & Shen, B. (2010). Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(9), 1598-1619. doi:10.1002/ibd.21219

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### FRECUENCIA DE GASTRITIS ATRÓFICA Y METAPLASIA INTESTINAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA PARA *HELICOBACTER PYLORI* EN LA CLÍNICA GASTRO S.A. ABRIL-JULIO 2019

<sup>1</sup>Toledo, Yuli. <sup>2</sup>Hernández, Alejandro

<sup>1</sup>Médico y Cirujano, Universidad Mariano Gálvez de Guatemala.

<sup>2</sup>Gastroenterólogo, miembro de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología.

#### RESUMEN

**Introducción:** La gastritis es una inflamación de la mucosa gástrica de predominio agudo, con infiltración por neutrófilos, o crónica, con linfocitos, células plasmáticas o ambos, junto a metaplasia intestinal y atrofia. Las causas más comunes de gastritis son el consumo importante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en especial aspirina, consumo excesivo de alcohol y tabaco e infección por *Helicobacter pylori*.<sup>1,2</sup> La gastritis atrófica, es una lesión precancerosa inicial que resulta, sobre todo, de la infección por *Helicobacter pylori*, el cual es el agente causante con mayor correlación para el desarrollo de cáncer gástrico (tipo intestinal y difuso). Hay diversos factores que se han asociado con riesgo elevado de cáncer gástrico, estos son atrofia gástrica moderada y severa según la evaluación endoscópica, extensión de la metaplasia intestinal, especialmente el subtipo de metaplasia intestinal incompleta y completa como también estadios avanzados de gastritis atrófica de acuerdo al sistema de Sydney. Aunque cabe destacar que en el consenso de Kyoto se llevó a cabo una actualización mejorando así ciertas características en cuanto al sistema Sydney. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de gastritis atrófica y metaplasia intestinal en pacientes con infección activa para *Helicobacter pylori*. **Metodología:** Se estudió a 150 pacientes realizando endoscopia digestiva alta y biopsias gástricas, se tomó como referencia, pacientes con *Helicobacter pylori* positivo en la misma. Se entrevistaron de abril a mayo 2019, confirmando el diagnóstico con informe histopatológico. **Resultados:** 48% de los pacientes fueron diagnosticados con gastritis atrófica siendo un hallazgo más frecuente, 12% con metaplasia intestinal, de los cuales fue 6.67% de metaplasia tipo incompleta y 5.33% metaplasia tipo completa, observando gran relación con *Helicobacter pylori*. Solo 9.33%, con gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Según localización anatómica a nivel de cuerpo y antro gástrico fue gastritis atrófica con 35.55%, metaplasia intestinal a nivel de antro gástrico con 6.67%. Según el sexo femenino el 56.67% con *Helicobacter pylori*, 28%, fue gastritis atrófica, del sexo masculino 8% con metaplasia intestinal. La edad promedio fue

entre 38-47 años con 26.67% para *Helicobacter pylori*, gastritis atrófica fue 13.33%, entre 58-67 años, y metaplasia intestinal con 4% entre 48-57 años. Según procedencia, *Helicobacter pylori* en la ciudad capital fue 63.33%, gastritis atrófica con 29.33%, y 6.67% con metaplasia intestinal. **Conclusiones:** estadísticamente es más significativa la enfermedad de gastritis atrófica que metaplasia intestinal. Se presentó mayor frecuencia de metaplasia intestinal de tipo incompleto respecto al tipo completo. Es mayormente encontrado en el sexo femenino *Helicobacter pylori* y gastritis atrófica respecto a la metaplasia intestinal. El grupo de edad entre las tres patologías se centra entre 38-67 años.

**Palabras claves:** gastritis atrófica, metaplasia intestinal, *Helicobacter pylori*.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Gastritis is an inflammation of the gastric mucosa of acute predominance, with infiltration by neutrophils, or chronic, with lymphocytes, plasma cells or both, together with intestinal metaplasia and atrophy. The most common causes of gastritis are the important consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), especially aspirin, excessive alcohol and tobacco consumption and infection with *Helicobacter pylori*.<sup>1,2</sup> Atrophic gastritis is an initial precancerous lesion that results primarily from *Helicobacter pylori* infection, which is the causative agent with the highest correlation for the development of gastric cancer (intestinal and diffuse type). There are several factors that have been associated with high risk of gastric cancer, these are moderate and severe gastric atrophy according to endoscopic evaluation, extension of intestinal metaplasia, especially the subtype of incomplete and complete intestinal metaplasia as well as advanced stages of atrophic gastritis according to the Sydney system. Although it should be noted that an update was carried out in the Kyoto consensus, thus improving certain characteristics regarding the Sydney system. **Objective:** To determine the frequency of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients with active infection for *Helicobacter pylori*. **Methodology:** 150 patients were studied performing upper digestive endoscopy and gastric

biopsies, patients with *Helicobacter pylori* positive were taken as reference. They were interviewed from April to May 2019, confirming the diagnosis with histopathological report. Results: 48% of the patients were diagnosed with atrophic gastritis being a more frequent finding, 12% with intestinal metaplasia, of which 6.67% were incomplete type metaplasia and 5.33% complete type metaplasia, observing great relationship with *Helicobacter pylori*. Only 9.33%, with atrophic gastritis and intestinal metaplasia. According to anatomical location at the body level and gastric antrum was atrophic gastritis with 35.55%, intestinal metaplasia at the level of gastric antrum with 6.67%. According to the female sex, 56.67% with *Helicobacter pylori*, 28%, was atrophic gastritis, 8% male with intestinal metaplasia. The average age was between 38-47 years with 26.67% for *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis was 13.33%, between 58-67 years, and intestinal metaplasia with 4% between 48-57 years. According to origin, *Helicobacter pylori* in the capital city was 63.33%, atrophic gastritis with 29.33%, and 6.67% with intestinal metaplasia. Conclusions: Atrophic gastritis disease is statistically more significant than intestinal metaplasia. There was a higher frequency of intestinal metaplasia of the incomplete type compared to the complete type. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis are mostly found in females with respect to intestinal metaplasia. The age group among the three pathologies is centered between 38-67 years.

Key words: atrophic gastritis, intestinal metaplasia, *Helicobacter pylori*.

## INTRODUCCIÓN

La gastritis se define simplemente como la inflamación de la mucosa gástrica. La inflamación puede ser de predominio agudo, con infiltración por neutrófilos, o crónica, con linfocitos, células plasmáticas o ambos, junto a metaplasia intestinal y atrofia. Las causas más comunes de gastritis son el consumo importante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en especial aspirina, consumo excesivo de alcohol y tabaco e infección por *Helicobacter pylori*.<sup>1,2</sup>

En la actualidad se realizan múltiples estudios endoscópicos por diversas indicaciones. La gastritis atrófica, es una lesión precancerosa inicial y se caracteriza por la muerte de las células parietales, con pérdida del epitelio glandular que recubre la mucosa del estómago que resulta sobre todo, de la infección por *Helicobacter pylori*, el cual es el agente causante con mayor correlación para el desarrollo de cáncer gástrico (tipo intestinal y difuso). Su extensión también se correlaciona de forma significativa con riesgo de cáncer. El cáncer gástrico es un problema importante de salud pública a nivel mundial, principalmente en los países en vías de desarrollo ya que es una enfermedad grave debido a su alta letalidad y baja supervivencia.<sup>2,3,4</sup>

La evolución del cáncer gástrico está muy bien

reconocida, la cual consiste en una secuencia de pasos que van desde una infección por *Helicobacter pylori*, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente la transformación a un adenocarcinoma. Una proporción pequeña de pacientes evolucionan de metaplasia intestinal a cáncer gástrico, por lo que identificar factores de riesgo beneficiaría a este grupo de pacientes. Cabe mencionar la importancia que varios de estos factores de riesgo pueden identificarse a través de un estudio endoscópico.<sup>3,4</sup>

Hay diversos factores que se han asociado con riesgo elevado de cáncer gástrico, estos son atrofia gástrica moderada y severa según la evaluación endoscópica, extensión de la metaplasia intestinal, especialmente el subtipo de metaplasia intestinal incompleta y completa como también estadios avanzados de gastritis atrófica de acuerdo al sistema de Sydney. Aunque cabe destacar que en el consenso de Kyoto se llevó a cabo una actualización mejorando así ciertas características en cuanto al sistema Sydney.<sup>8</sup>

## METODOLOGÍA

Se incluyó un total de 150 pacientes a quienes se les realizó endoscopia digestiva alta y biopsias gástricas, y se tomó como referencia a los que presentaron *Helicobacter pylori* positivo en la misma. Fueron entrevistados de abril a mayo 2019 de manera presencial, luego de realizada la endoscopia y toma de biopsias gástricas, se confirmó el diagnóstico por medio de informe histopatológico. Se diseñó un instrumento especializado para recolectar los datos de la investigación

Estos datos fueron tabulados con ayuda de Microsoft Excel TM y Epi Info RM 7.2. Se realizaron cuadros, gráficas y análisis de resultado, para discutir resultados, realizar conclusiones y recomendaciones.

## RESULTADOS

48% de los pacientes fueron diagnosticados con gastritis atrófica siendo un hallazgo más frecuente, y solo el 12% fue diagnosticado con metaplasia intestinal. De ese mismo porcentaje de población con metaplasia intestinal se obtuvo 6.67% de metaplasia tipo incompleta y 5.33% metaplasia tipo completa, (tabla No.1) observando entonces que *Helicobacter pylori* tiene gran relación con la metaplasia intestinal. Se logró identificar gastritis atrófica y metaplasia intestinal siendo con un puntaje del 9.33%, se puede concluir que no es estadísticamente significativa para este estudio. En cuanto a la localización anatómica se encontró que la gastritis atrófica está más localizada a nivel de cuerpo y antro gástrico con un 35.55%, (tabla No.2) a diferencia de la metaplasia intestinal la cual, fue de mayor proporción a nivel de antro gástrico con 6.67% (tabla No.3). Se obtuvo que el 56.67% de los pacientes diagnosticados con *Helicobacter pylori* correspondían con el sexo femenino al igual que los diagnosticados con

gastritis atrófica con el 28%. A diferencia de lo reportado en la metaplasia intestinal, ya que es más frecuente en el sexo masculino con un 8%. (Grafica No.1)

**Tabla No.1** Tipo de metaplasia intestinal en pacientes con infección activa para *Helicobacter pylori* en la Clínica Gastro S.A. Abril-julio 2019.

| Tipo de Metaplasia | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------------|------------|----------------|
| Completa           | 8          | 5.33           |
| Incompleta         | 10         | 6.67           |
| NA                 | 132        | 88             |
| TOTAL              | 150        | 100            |

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**Tabla No.2** Distribución según su localización anatómica de gastritis atrófica en pacientes con infección activa para *Helicobacter pylori* en la Clínica Gastro S.A. Abril-julio 2019.

| Gastritis atrófica |            |                |
|--------------------|------------|----------------|
| Localización       | Frecuencia | Porcentaje (%) |
| Antro              | 19         | 12.67          |
| Cuerpo y Antro     | 53         | 35.33          |
| TOTAL              | 150        | 100            |

**Tabla No.3** Distribución según su localización anatómica de metaplasia en pacientes con infección activa para *Helicobacter pylori* en la Clínica Gastro S.A. Abril-julio 2019.

| Metaplasia intestinal |            |                |
|-----------------------|------------|----------------|
| Localización          | Frecuencia | Porcentaje (%) |
| Antro                 | 10         | 6.67           |
| Cuerpo y Antro        | 8          | 5.33           |
| TOTAL                 | 150        | 100            |

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**Gráfica No.1** Distribución por sexo con gastritis atrófica y metaplasia intestinal en pacientes con infección activa para *Helicobacter pylori* en la Clínica Gastro S.A. Abril-julio 2019.

**a. Gastritis atrófica**



Fuente:

**b. Metaplasia intestinal**



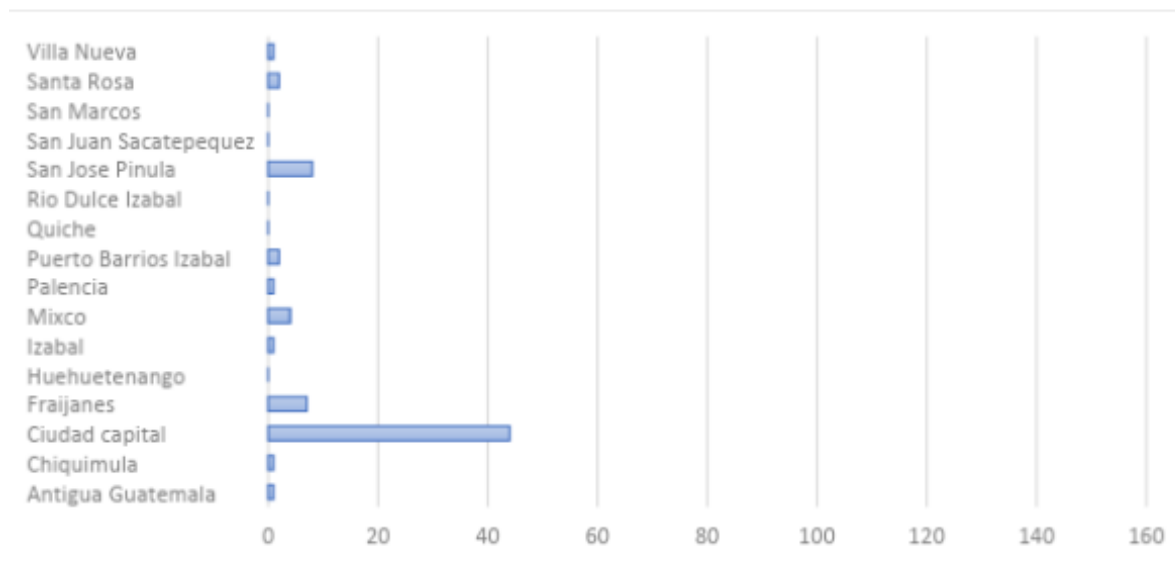
Fuente:

La población comprendida entre 38-47 años presentó un 26.67% de detección para *Helicobacter pylori*, mientras que en gastritis atrófica fue de 13.33%, la mayor proporción se encontró entre 58-67 años, seguido a esto fue metaplasia intestinal con 4% entre las edades de 48-57 años. Respecto a la procedencia de la población se obtuvo que la infección por *Helicobacter pylori* es mayor en la ciudad capital representado por el 63.33%, de igual manera para gastritis atrófica con un 29.33%, con la misma secuencia para metaplasia intestinal con un 6.67% (Gráfica No.2). Se llevó a cabo una actualización mejorando así ciertas características en cuanto al sistema Sydney; sin embargo, la relación entre la severidad de la evaluación endoscópica, severidad histológica y las características de la metaplasia intestinal aún no están bien identificadas. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) para el 2015, se reportaron 754,000 defunciones, encontrándose entre las primeras cinco causas de muerte por cáncer en el mundo.<sup>5,6</sup>

Gráfica No. 2 Procedencia de pacientes con gastritis atrófica y metaplasia intestinal que presentaron infección activa para *Helicobacter pylori* en la Clínica Gastro S.A. Abril-julio 2019.

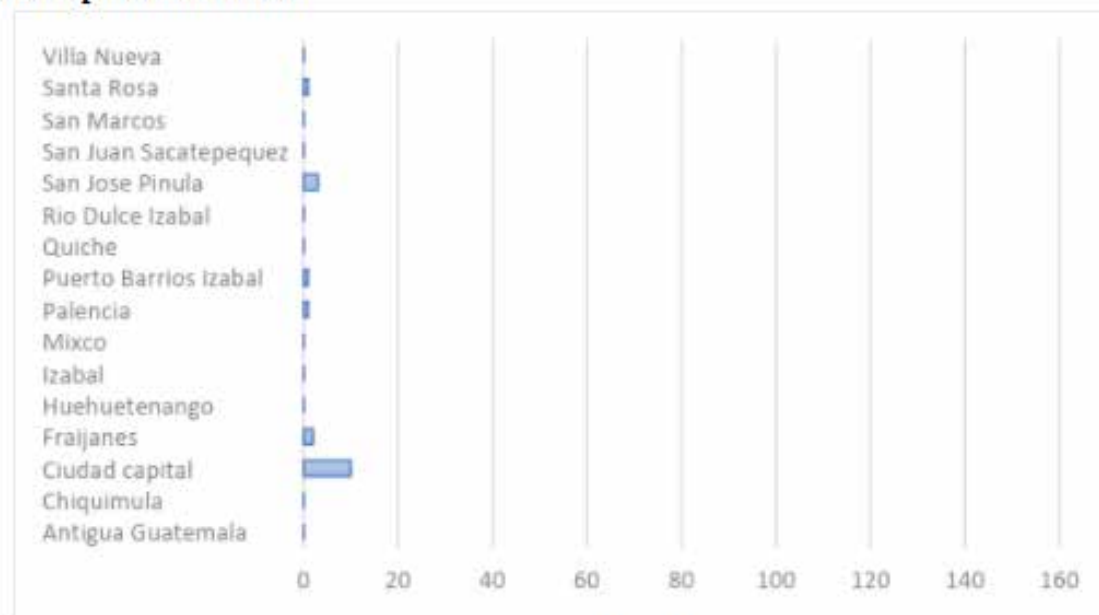


### a. Gastritis atrófica.



Fuente: Instrumento de recolección de datos

### b. Metaplasia intestinal



Fuente: Instrumento de recolección de datos

Actualmente en Guatemala no se cuentan con programas de detección temprana para lesiones de gastritis atrófica y lesiones premalignas de cáncer gástrico. En este estudio se evaluó la frecuencia de gastritis atrófica y otras lesiones premalignas de cáncer gástrico mediante una revisión sistemática de reportes de biopsias gástricas tomadas por vía endoscópica entre el período de abril de 2019 a mayo de 2019 en la Clínica Gastro S.A., con el fin de servir en futuras investigaciones y crear programas para detectar lesiones premalignas en pacientes que puedan desarrollar cáncer gástrico.

## DISCUSIÓN

La presente investigación recopiló datos de informes histopatológicos de biopsias gástricas, tomadas por vía endoscópica con gastritis atrófica y metaplasia intestinal, en 150 pacientes de la clínica de Gastro S.A. que presentaron infección activa por *Helicobacter pylori*. Se realizó en un período de tiempo comprendido entre abril y mayo del año 2019. La Clínica de Gastro S.A. es un centro diagnóstico de referencia.

Del total de los 150 informes histopatológicos de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori*, se obtuvo un grupo que, además de la infección, presentaron gastritis atrófica, de donde se obtuvo un 48%, que es un hallazgo más frecuente que con los diagnosticados con metaplasia intestinal ya que, para tal caso solo el 12% de la población la padecían. De ese mismo porcentaje de población con metaplasia intestinal, se obtuvo un 6.67% de metaplasia tipo incompleta y, en menor proporción, con 5.33% metaplasia tipo completa, observando entonces que el *Helicobacter pylori* tiene gran relación con la metaplasia intestinal. Por tanto, se considera que el *Helicobacter pylori* tiene un rol como iniciador y promotor de la cascada carcinogénica.

Referente a la presencia de *Helicobacter pylori*, se logró identificar gastritis atrófica y metaplasia intestinal que marcó un 9.33%. Se puede concluir que, aunque no es estadísticamente significativa para este estudio, la proporción de lesiones premalignas sigue teniendo relación con infección por *Helicobacter pylori*, para lo cual es importante dar charlas informativas e instar a llevar seguimiento para tal caso.

En cuanto a la localización anatómica, se encontró que la gastritis atrófica está más localizada a nivel de cuerpo y antro gástrico con un 35.55% respecto al antro gástrico en el cual fue de 12.67%. A diferencia de la metaplasia intestinal, la cual fue de mayor proporción a nivel de antro gástrico con 6.67% y a nivel de cuerpo y antro gástrico de 5.33%. Cabe destacar que esta infección es la principal determinante de la aparición de gastritis crónica y su progresión a lesiones con potencial de malignización como la metaplasia intestinal, con lo cual, esta es más probable en pacientes infectados con cepas virulentas de *Helicobacter pylori* que van dañando

progresivamente la mucosa gástrica. Como parte de los resultados antes mostrados, se obtiene que el 56.67% de los pacientes diagnosticados con *Helicobacter pylori* correspondían al sexo femenino y un 43.33% al sexo masculino. Al igual que las diagnosticadas con gastritis atrófica donde predominó el sexo femenino con 28% respecto del masculino, con un 20%, de tal manera, el sexo femenino es más susceptible a adquirir enfermedades como la gastritis por su alta demanda de actividades, ya que cumple varios roles sociales tales como el ser madres, hermanas, esposas, que las lleva a mantener estilos de vida poco saludables. En contraste de lo reportado con la metaplasia intestinal, esta es más frecuente en el sexo masculino con un 8% y en menor proporción con el sexo femenino con un 4%.

Las edades se catalogaron en rangos de 10 para clasificar a la población más afectada con respecto al diagnóstico de *Helicobacter pylori*, donde se obtuvo que la población entre 38-47 años representa un 26.67%. En mayor proporción se sitúa la población adulta menor de 50 años al compararla con la población entre 58-67 años con 22.67%; esta sobre pasa a la edad adulta a adulta mayor y en menor proporción a la población entre 48 y 57 años que representa el por 18.67% de la edad adulta. Mientras que en gastritis atrófica la mayor proporción se concentra en la edad adulta y adulta mayor entre 58-67 años representada 13.33%, seguido de las edades entre 38-47 y 48-57 años que representa el 11.33%. A diferencia de metaplasia intestinal en la cual se obtuvo mayor proporción entre las edades de 48-57 años que representa el 4% y entre 28-37 años con 2.67%. Esto concluye en que las edades más frecuentes para estos padecimientos están entre los 38-67 años, lo cual coincide con autores que argumentan que la infección por *Helicobacter pylori* se incrementan con la edad.

Respecto a la procedencia de la población estudiada, se obtuvo que la infección por *Helicobacter pylori* es mayor en la ciudad capital con 63.33%, seguido de los municipios de Guatemala, como San José Pinula representado con 9.33% y Fraijanes con un 8%. De igual manera, para gastritis atrófica se obtuvo mayor frecuencia en la Ciudad Capital con un 29.33%. Respecto de los municipios de Guatemala, San José Pinula con un 5.33% y Fraijanes con 4.67%, con la misma secuencia en cuanto al lugar de procedencia para la metaplasia intestinal fue de mayor frecuencia en la Ciudad Capital con un 6.67% seguido de los municipios de Guatemala, siendo San José Pinula con un 2% y Fraijanes con un 1.33%.

En este estudio la mayor población de pacientes diagnosticados con infección por *Helicobacter pylori*, gastritis atrófica y metaplasia intestinal se encuentran en la Ciudad Capital, seguido de los municipios de Guatemala como lo son San José Pinula y Fraijanes. Comparado con los demás

municipios de Guatemala y/o departamentos, esto se puede inferir debido a la cercanía donde residen los pacientes con la Clínica Gastro S.A.

## CONCLUSIONES

Estadísticamente es más significativa la enfermedad de gastritis atrófica que metaplasia intestinal. El grupo de pacientes que presentó mayor frecuencia de metaplasia intestinal fue la de tipo incompleto respecto al tipo completo. De los pacientes estudiados se pudo concluir que no es muy frecuente que presenten ambas patologías al mismo tiempo como gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Se obtuvo mayor muestra de población tanto para infección por *Helicobacter pylori* como de gastritis atrófica y metaplasia intestinal en la ciudad capital que en los municipios y departamentos de Guatemala. Es mayormente encontrado en el sexo femenino *Helicobacter pylori* y la gastritis atrófica con respecto a la metaplasia intestinal, que es más frecuente en el sexo masculino. El grupo de edad entre las tres patologías se centra entre las edades de 38-67 años.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Borda A, Estremera F. Dispepsia: clasificación y manejo diagnóstico-terapéutico. Medicina [Internet] 2016; [citado 12 febrero 2019] 12 (2): 57-65.

Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216000160?via%3Dihub>

Angós R. Gastritis. Medicina. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. Elsevier. [Internet] 2016 [citado 14 febrero 2019]; 12 (2): 66-73. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216000172?via%3Dihub>

Arruda Moita, L. Sampaio Costa, D. Souza, BR. Soares Oliveira, J. Pereira Vasconcelos, DF. Histopathological aspects of gastritis patients on Gastric mucosa. JGHR. [Internet] 2019. [citado 2019 abril 30] vol.8, No 1: 4. Disponible en: <http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/2476/2819>.

Abdo F. Roesch, JM. Dietlen, F. et al. Actualización de la enfermedad inflamatoria intestinal. Vol. 2. No 2. México: Alfíl; [Internet] 2016 [citado 23 febrero 2019]. Disponible en: <https://docslide.net/documents/actualizacion-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal.html>

Gonzalez, J. Lopera, D. Hernan, J. Cusnir M. et al. Ministerio de Salud y Protección Social. Ministerio de Hacienda y Crédito Público. Consenso basado en evidencia: indicadores de gestión del riesgo en pacientes con cáncer gástrico y cáncer de colon y recto en Colombia. Colombia: Fondo Colombiano de enfermedades de Alto Costo; [Internet]. 2017 [citado 24 Feb 2019]. Disponible en: [https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/CAC\\_CO\\_2017\\_03\\_27\\_LIBRO\\_CONSENSO\\_CANCERCOLONRECTO\\_PDF\\_V\\_0\\_A11.pdf](https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/CAC_CO_2017_03_27_LIBRO_CONSENSO_CANCERCOLONRECTO_PDF_V_0_A11.pdf).

Organización Mundial de la Salud. OMS. Cáncer Ginebra: OMS; [Internet] 2017 [citado 19 mayo 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/#.WR513qS35uY.mendeley&title=Cáncer&description=>

Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. MSPAS. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica de cáncer Guatemala: MSPAS. CNE; [Internet] 2015. [citado 22 Feb 2017] Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones2016/SalasSituacionales/Situacion>

epidemiologica cancer CNE 2015.pdf.

Sugano, K. Tack, J. Kuipers, EJ. Graham, DY. et al. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. PubMed [Website] 2015 [Cited 2019 June 12]; Vol. 64(9):1353-67. Available from: [10.1136/gutjnl-2015-309252](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252).

Malfertheiner, P. Megraud, F. O'Morain, CA. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht V/Florence Consensus Report Gut BMJ.J. [Website] 2017 [Cited 2019 June 10]; 66:6-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>

## CALIDAD DE PREPARACIÓN PARA LA COLONOSCOPIA CON SIMETICONA MÁS POLIETILENGLICOL: ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO.

Ramos, Josue<sup>1</sup>, Avila, Gerson<sup>2</sup>. Chocó, A3.

1. Jefe de Residentes de Gastroenterología y endoscopia digestiva, Hospital Roosevelt.
2. Jefe Posgrado Gastroenterología y endoscopia digestiva, Hospital Roosevelt.
3. Asesor Estadístico Clínica de Enfermedades Infecciosa, Hospital Roosevelt.

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar la efectividad de la combinación entre la solución de simeticona (sim) y polietilenglicol (PEG) en comparación con polietilenglicol solo, para la preparación intestinal colonoscópica según la Escala de Boston en el Hospital Roosevelt.

**Métodos:** Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado en pacientes programados para colonoscopia. Se proporcionó a un grupo solución sim de 400 mg más PEG preparada en 4 litros y a otro solo solución estándar de PEG. Todos los pacientes respondieron un cuestionario de acuerdo con su experiencia con laxación en escalas Likert de 5to grado (1er grado= aceptable y 5to grado= inaceptable). La limpieza del colon se evaluó de acuerdo con la escala de preparación intestinal de Boston.

**Resultados:** Se incluyeron 160 pacientes, las características basales de los 2 grupos fueron similares. La Escala Likert presentó resultados significativos en el grupo con sim mas PEG, con una distensión abdominal menor ( $p = 0.002$ ) y mayor satisfacción del paciente ( $p = 0.016$ ) considerando el olor ( $p = <0.011$ ), el sabor ( $p = <0.001$ ) y la experiencia general de laxación ( $p = 0.020$ ). No hubo diferencias significativas en la calidad de la preparación intestinal.

**Conclusiones:** En este estudio, la combinación de sim y PEG es similar para mejorar la preparación intestinal. Sin embargo, los pacientes con sim y PEG se sienten más cómodos. Para satisfacer tanto la buena limpieza intestinal como el cumplimiento del paciente, la preparación intestinal con combinación de sim y PEG podría ser el mejor método en un hospital público.

Quality of preparation for colonoscopy with simethicone plus polyethylene glycol: prospective double blind randomized controlled trial.

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the effectiveness of the combination between the solution of simethicone (sim) and polyethylene glycol (PEG) compared to polyethylene glycol alone, for colonoscopic bowel preparation according to the Boston Scale at Roosevelt Hospital.

**Methods:** Prospective, randomized, double-blind, controlled study in patients scheduled for colonoscopy. One group was provided with 400 mg sim solution plus PEG prepared in 4 liters and

another only with standard PEG solution. All the patients answered a questionnaire according to their experience with laxation on 5th grade Likert scales (1st grade = acceptable and 5th grade = unacceptable). Colon cleanliness was assessed according to the Boston Bowel Preparation Scale.

**Results:** 160 patients were included, the baseline characteristics of the 2 groups were similar. The Likert Scale presented significant results in the group with sim plus PEG, with a minor abdominal distension ( $p = 0.002$ ) and greater patient satisfaction ( $p = 0.016$ ) considering the smell ( $p = <0.011$ ), the taste ( $p = <0.001$ ) and the general laxation experience ( $p = 0.020$ ). There were no significant differences in the quality of the bowel preparation.

**Conclusions:** In this study, the combination of sim and PEG is similar to improve intestinal preparation. However, patients with sim and PEG feel more comfortable. To satisfy both good bowel cleansing and patient compliance, bowel preparation with combination of sim and PEG might be the best method in a public hospital.

### Introducción

La preparación intestinal óptima es esencial para la eficacia y seguridad de la colonoscopia.<sup>1</sup> La visualización de la mucosa durante la colonoscopia a menudo está limitada por heces residuales, burbujas, bilis, líquido intraluminal y desechos, lo que aumenta el riesgo de no visualizar adenomas planos u otras lesiones pequeñas.<sup>2</sup> Es difícil para un endoscopista evaluar la mucosa al usar imágenes resultantes de una preparación inadecuada, que conducen a una menor precisión diagnóstica, duración prolongada del procedimiento y menor tolerancia del paciente. Por lo tanto, la preparación intestinal adecuada es necesaria para eliminar los materiales residuales antes de la endoscopia.<sup>3</sup> En nuestro medio diferentes preparaciones se utilizan en diferentes centros, sin embargo se ha visto cierta preferencia por PEGl, con algunas limitaciones reconocidas por la literatura asociadas a este fármaco entre las más significativas: la cantidad de volumen a ingerir, que imposibilita administrarlo a ancianos con dificultades de deglución; poco tolerado por ciertos pacientes y asociado con vómitos, distensión abdominal, dolor abdominal y otras menos frecuentes, además presenta un porcentaje cercano al 10% de preparaciones inadecuadas. Asimismo este fármaco no se



encuentra en la lista de medicamentos del Hospital, por lo que los pacientes deben asumir directamente su costo. El uso de sim agregado a la solución de PEG se evaluó por primera vez en un metaanálisis publicado en 2011 que concluyó que la cantidad de burbujas era inaceptable en menor frecuencia en aquellos pacientes que recibieron sim oral en comparación con aquellos que no, pero no se encontraron diferencias en la limpieza del colon y el rendimiento diagnóstico.<sup>4</sup> A la fecha ningún otro agente antiespumante se ha estudiado recientemente para la colonoscopia.

En la unidad de gastroenterología del Hospital Roosevelt, durante el año 2018 se realizaron 485 colonoscopias; se han documentado casos donde no se evidencio adecuada preparación por lo que fue necesario reprogramar el estudio, sin embargo, a la fecha no se cuenta con estudios que evidencien el comportamiento de la preparación colónica en la unidad, la cual es un centro de referencia en Gastroenterología a nivel nacional. Por lo tanto, este estudio buscó evaluar la efectividad de la combinación entre la solución de sim y PEG en comparación con PEG solo, para la preparación intestinal colonoscópica según la Escala de Boston en el Hospital Roosevelt.

### Metodología

Tipo de estudio: Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado en pacientes programados para colonoscopia en el Hospital Roosevelt en la Ciudad de Guatemala.

Método: Se proporcionó a un grupo una solución sim de 400 mg más PEG preparada en 4 litros según los protocolos de la unidad y a otro grupo solo solución estándar de PEG durante los meses de septiembre a diciembre del año 2019. Los pacientes remitidos para colonoscopia fueron asignados al azar a laxación con preparación intestinal A o B. Todos recibieron información idéntica sobre el procedimiento de laxación, respondieron un cuestionario de acuerdo con su experiencia con laxación en escalas Likert de 5to grado (sabor, olfato, experiencia general). El endoscopista no sabía qué laxante había usado el paciente. La limpieza del colon se evaluó de acuerdo con la escala de preparación intestinal de Boston. La limpieza tuvo que ser al menos 2 para ser considerada adecuada y 3 para ser perfecta.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años, que autorizaron participar en el estudio con expediente clínico con datos completos.

Criterios de exclusión: No aceptar voluntariamente participar en el estudio, cualquier limitación física y psíquica que impidiera adherencia a las intervenciones evaluadas, enfermedad cerebro vascular con discapacidad severa, postración en cama, infarto agudo de miocardio en los últimos 2 meses o angina inestable, inestabilidad hemodinámica, sospecha de abdomen agudo, perforación, obstrucción intestinal e isquemia mesentérica, desórdenes hemorrágicos, megacolon tóxico, colitis fulminante, diverticulitis complicada, fisura anal aguda, hemorroides trombosadas aguda, colectomía parcial previa y negación para firmar el consentimiento informado.

Muestreo: se realizó en base a la estimación del total de colonoscopias durante el último año, con un intervalo de confianza (IC) del 95% y una potencia estadística de 80%. Se asumió una magnitud de efecto del 15% y una desviación estándar entre los 2 tratamientos del 5%.

Número de pacientes: 80 pacientes por grupo.

Análisis: Se realizó con el software Epidat 4.2. Incluyó: a) análisis descriptivo usando medias y porcentajes; b) análisis inferencial usando prueba t y Chi-cuadrado. La efectividad de la preparación intestinal del colon se evaluó mediante el puntaje de preparación intestinal de Boston. Se utilizó el software Epidat 4.2 e IBM SPSS Statistics 25.

### Resultados

Se incluyeron 160 pacientes que fueron sometidos a colonoscopia. Del total de la población, 100 pacientes (63%) pertenecían al sexo femenino, con una media de edad de 66 (+/- 5.44) años. Las características basales de los 2 grupos fueron similares y homogéneas (Tabla No. 1). La Escala Likert presentó resultados estadísticamente significativos en el grupo con sim mas PEG, con una distensión abdominal menor ( $p = 0.002$ ) y mayor satisfacción del paciente ( $p = 0.016$ ) considerando el olor ( $p = <0.011$ ), el sabor ( $p = <0.001$ ) y la experiencia general de laxación ( $p = 0.020$ ). No hubo diferencias significativas en la calidad de la preparación intestinal en ambos grupos (Tabla No. 2).

### Características basales

| Característica                                      | PEG + sim<br>n = 80 | PEG solo<br>n = 80 | Valor p |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------|
| Edad (años), media (DS)                             | 56 (6.74)           | 54 (5.45)          | 0.001   |
| Género (femenino), n (%)                            | 50 (63)             | 51 (63.7)          | 0.005   |
| Estado civil (soltero), n (%)                       | 53 (66.2)           | 51 (63.8)          | 0.003   |
| Lugar de procedencia (urbana), n (%)                | 57 (71.3)           | 47 (58.7)          | 0.007   |
| Indicación de colonoscopia (tamizaje de CCR), n (%) | 55 (68.8)           | 56 (70)            | 0.001   |

n: número. DS: Desviación standard

Fuente: Boleta recolección de datos.

**Tabla No. 2**  
**Procedimiento de laxación**

| Característica                                         | PEG + sim<br>n = 80 | PEG solo<br>n = 80 | Valor p |
|--------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------|
| <b>Escala de Likert, n (%)</b>                         |                     |                    |         |
| Distensión abdominal: 5 <sup>to</sup> grado            | 25 (31.3)           | 55 (68.7)          | 0.002   |
| Satisfacción del paciente: 1 <sup>er</sup> grado       | 54 (67.5)           | 26 (32.5)          | 0.016   |
| Olor: 1 <sup>er</sup> grado                            | 46 (57.5)           | 34 (32.5)          | 0.011   |
| Sabor: 1 <sup>er</sup> grado                           | 56 (70)             | 24 (30)            | 0.001   |
| Experiencia general de laxación: 1 <sup>er</sup> grado | 52 (65)             | 28(35)             | 0.020   |
| Escala de Boston, media pts (DS)                       | 7 (2.45)            | 6 (3.82)           | 0.748   |

n: número. DS: Desviación standard

Fuente: Boleta recolección de datos.

## Discusión

En este estudio se incluyeron 160 aleatorizados doble ciego, en 2 grupos de 80 pacientes, se evaluó el efecto sobre la preparación intestinal para colonoscopia y otros resultados al agregar sim a una solución de PEG. En el Hospital Roosevelt es el primer estudio que evalúa el efecto de esta intervención en la visualización de los estudios colonoscópicos. Los datos demostraron que agregar sim a una preparación de PEG no resultó en mejoría de la visualización endoscópica según la Escala de Boston. Estos resultados difieren de los reportes en una serie de estudios recientes publicados en Asia en los que la tasa de detección de adenomas fue significativamente mayor en pacientes en el grupo de PEG más sim.<sup>5</sup> Un estudio aleatorizado diseñado recientemente para establecer una diferencia en la detección de adenomas, se asignaron al azar pacientes a una PEG de 2 litros, solo o en combinación con sim, y se determinó que en el grupo con PEG más sim había un aumento del 7% en detectar adenomas.<sup>6</sup> También existe un metaanálisis reciente con los datos de 6 ensayos aleatorizados, en donde se concluyó que agregar sim a un agente de preparación para colonoscopia aumentó de manera significativa la detección de adenomas.<sup>7</sup> La diferencia en la visualización endoscópica entre los resultados de este estudio y los mencionados anteriormente podrían explicarse por la dificultad para extrapolar resultados porque la incidencia de adenomas en poblaciones de esos estudios, no es homogénea.

Los ensayos aleatorizados que han comparado regímenes de preparación intestinal idénticos con vs sin sim oral, han encontrado que la sim disminuye la cantidad de burbujas, mejora limpieza intestinal y tasa de detección de adenomas.<sup>8,9</sup> En nuestro estudio los beneficios

fueron de acuerdo a la percepción general del paciente respecto al proceso de laxación, lo que sumado a la visualización que pueda obtenerse podría ser de beneficio tanto para el endoscopista como para el paciente para obtener los mejores resultados posibles que lleven a un adecuado diagnóstico. Por otra parte, en los diferentes estudios que han utilizado sim, se ha documentado que los eventos adversos son menos frecuentes y las dosis de sim van desde 400 hasta 1200 mg.<sup>4</sup> Al comparar con el presente estudio, no se documentó algún evento adverso importante a excepción de los relacionados con la percepción del paciente respecto al proceso de laxación, y la dosis utilizada fue la más baja, según lo referido en la literatura en comparación a estudios asiáticos mencionados donde la dosis de SIM utilizada fue casi 3 veces mayor.

Este estudio tiene como fortalezas, que fue específicamente diseñado para establecer el efecto de sim en la visualización colonoscópica de la población guatemalteca con riesgo promedio, así como que se utilizó solución de 4 litros de PEG en ambos brazos, minimizando cualquier factor de confusión respecto al efecto de la dosis utilizada. Entre las limitaciones se puede mencionar, que los datos recopilados provienen de un solo centro por lo que posiblemente se tenga un deficiente poder para mostrar diferencias estadísticas significativas. Respecto a este tópico, se piensa completar el estudio con datos de instituciones privadas con las cuales ya se tiene discutido el protocolo. Además, la dosis de sim utilizada en algunos estudios es casi 3 veces mayor, por lo que una dosis comparable podría aumentar la eficacia de la visualización en la población estudiada.

## Conclusiones

En este estudio, la combinación de sim y PEG es

similar para mejorar la preparación intestinal, sin embargo, los pacientes en el grupo de simulación y PEG se sienten más cómodos.

Para satisfacer tanto la buena limpieza intestinal como el cumplimiento del paciente, concluimos que la preparación intestinal con la preparación combinada de sim y PEG podría ser el mejor método en un Hospital Nacional, como el Hospital Roosevelt.

## Bibliografía

1. Hassan C, East J et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*. 2019 Aug;51(8):775-794.
2. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4 suppl):S16-28.
3. Hassan C, Fuccio L, Bruno M, et al. A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:501-6.
4. Wu L, Cao Y, Liao C et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 227- 235.
5. Bai Y, Fang J, Zhao SB, et al. Impact of preprocedure simethicone on adenoma detection rate during colonoscopy: a multicenter, endoscopist-blinded randomized controlled trial. *Endoscopy* 2018;50: 128-16.
6. Zhang S, Zheng D, Wang J, et al. Simethicone improves bowel cleansing with low-volume polyethylene glycol: a multicenter randomized trial. *Endoscopy* 2018;50:412-22.
7. Pan P, Zhao SB, Li BH, et al. Effect of supplemental simethicone for bowel preparation on adenoma detection during colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:314-20.
8. Pontone S, Angelini R, Standoli M, et al. Low-volume plus ascorbic acid vs high-volume plus simethicone bowel preparation before colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2011;17:4689-95.
9. Gentile M, De Rosa M, Cestaro G, et al. 2 L PEG plus ascorbic acid versus 4 L PEG plus simethicon for colonoscopy preparation: a randomized single-blind clinical trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23:276-80.

## REPORTE DE CASOS

### Hepatotoxicidad Inducida por Medicamentos (DILI)

Comité editorial.

Reporte de un caso y revisión de literatura

Hospital Universitario Esperanza, Guatemala

<sup>1</sup>Ortiz, María. <sup>2</sup>Madrid, Raúl. <sup>3</sup>Samayoa, Nadhikrishna.

<sup>1</sup>Residente de segundo año, Medicina Interna

<sup>2</sup>Residente de segundo año, Medicina Interna

<sup>3</sup>Gastroenterólogo miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés), es un término amplio que se aplica a cualquier lesión en el hígado por un medicamento recetado o de venta libre, una hierba o un suplemento dietético que se manifiesta como un espectro desde las elevaciones de las pruebas hepáticas asintomáticas hasta la insuficiencia hepática. A continuación, presentamos un caso documentado en nuestro hospital en el primer trimestre de 2019 y la revisión actualizada sobre esta patología de baja incidencia y prevalencia en nuestra región.

#### ABSTRACT

Drug-induced liver injury (DILI) is a broad term that applies to any liver injury by a prescription or over-the-counter medication, an herb or a dietary supplement that manifests itself as a spectrum, from elevations of asymptomatic liver tests to liver failure. Next, we present the documented case in our hospital in the first quarter of 2019 and an updated review on this pathology of low incidence and documented prevalence in our region.

#### Caso Clínico

Paciente masculino de 53 años, sacerdote, originario y residente de Guatemala, que consulta refiriendo fiebre cuantificada 39 - 40 °C, y poliartalgias de 2 semanas de evolución; fiebre sin escalofríos, sin predominio de horario, sin exacerbantes, atenuando parcialmente con acetaminofén y diclofenaco (automedicado) ante falta de mejoría se administra dos dosis de ceftriaxona (2 gramos) por persistencia y exacerbación de sintomatología decide acudir a nuestro hospital.

Paciente afirma antecedentes personales patológicos recientes de fiebre tifoidea (4 semanas previas al ingreso) tratada con levofloxacina 500 mg VO cada 24 horas por 5 días y acetaminofén por fiebre, además de Infección respiratoria superior (2 semanas previas al ingreso), tratada con Azitromicina 500 mg VO cada 24 horas por 5 días e ibuprofeno y loratadina por molestiar general.

Dentro de la revisión por órganos aparatos y

sistemas refirió astenia y adinamia de 1 semana de evolución asociado a rash generalizado del mismo tiempo de evolución el cual se autolimita 3 días posterior al inicio.

La historia fue negativa para alcoholismo, tabaco, transfusiones sanguíneas y tóxicos ambientales.

Al examen físico paciente luce agudamente enfermo orientado en tiempo espacio y persona, se documenta 38 °C resto de signos vitales en parámetros normales, mucosa oral semihúmeda, orofaringe hiperémica, cuello móvil no adenopatías, cardiopulmonar sin ruidos patológicos, abdomen benigno blando depresible no doloroso a la palpación no visceromegalia, extremidades móviles no se evidencia rash ni lesiones dérmicas.

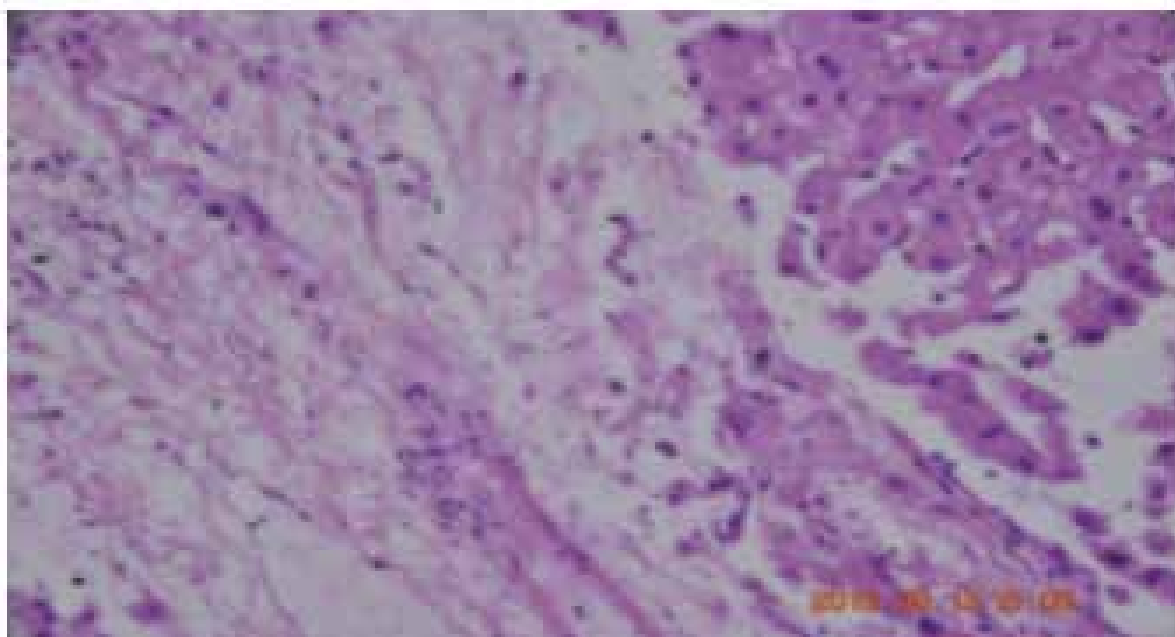
Se decide ingresar a paciente con un abordaje de fiebre en estudio ante sospecha inicial de etiología bacteriana se continua cobertura antibiótica con ceftriaxona y se inician estudios complementarios incluyendo pan cultivos; el resultado de la hematología completa revela eosinofilia, la química sanguínea, orina, heces, panel viral (dengue, zika, chikunguya, TORCH, widal, mycoplasma, strep test) fueron normales, las pruebas de función hepática evidenciaron un patrón colestásico Gama Glutamyl Transferasa (GGT) en 663.64 y fosfatasa alcalina (FA) en 423.56 con resto de pruebas hepáticas dentro de límites normales inicialmente (la ALT aumento posteriormente), incluyendo estudio de imagen iniciales Rx y Tomografía de tórax.

La tomografía de abdomen evidencio: hígado incrementado de tamaño a expensas de lóbulo hepático derecho compatible con hepatomegalia y ante la duda de un proceso viral agudo o crónico se solicita perfil para hepatitis (A, B, C) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) las cuales fueron negativas.

Paciente persiste con picos febriles por lo que se decide realizar cambio cobertura antibiótica (Imipenem, amikacina) por sugerencia de infectología. Ver Gráfico 1 y 2. Se solicita perfil de pruebas inmunológicas (FR, P Anca, C Anca, C3,

C4 etc.) las cuales fueron negativas, se reciben resultados de cultivos (hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, esputo) siendo estos también negativos, se solicitó ecocardiograma el cual fue reportado dentro de límites normales.

Una vez que se agotaron todos los métodos no invasivos y sin contar con el diagnóstico del paciente y ante la fiebre persistente (más de 6 episodios en el día) se decide realizar biopsia hepática guiada por tomografía, el caso ha sido manejado por medicina interna e infectología por lo que en vista de que las pruebas hepáticas persistían alteradas y el paciente se deterioraba, se decide interconsulta a gastroenterología quien realiza diagnóstico de DILI.



Biopsia Hepática (Imagen 1): Cilindros de tejido hepático que muestran focos de necrosis hepática aguda, hepatocitos con necrosis y apoptosis, sin mostrar daño crónico.

Resultados histopatológicos reporta focos de Necrosis Hepática Aguda lo que confirma el diagnóstico.

Ante dichos hallazgos se omitieron todos los medicamentos (antibiótico y antipiréticos) se da dosis única de esteroides con metilprednisolona 500mg IV. Se evidencia una notable mejoría clínica y bioquímica del paciente, afebril por más de 48 horas por lo que es egresado con extenso plan educacional, sin ningún medicamento y con seguimiento por consulta externa con médico tratante, habiéndose confirmado la normalización de las pruebas hepáticas.

*“El gastroenterólogo comenta que el diagnóstico de DILI tenía que haber estado en el diagnóstico*

*diferencial desde el principio, ya que tenía criterios clínicos y hematológicos sugerentes de la enfermedad: historia reciente de nuevos fármacos, eosinofilia, rash, fiebre sin causa bacteriana conocida, alteración de las pruebas de función hepáticas; además afirma que se pudo haber evitado la biopsias hepática”; y señala que el uso indiscriminado de antibióticos solo por sospecha clínica no se justifica, menos en un paciente con alteración de pruebas hepáticas en continuo aumento”.*



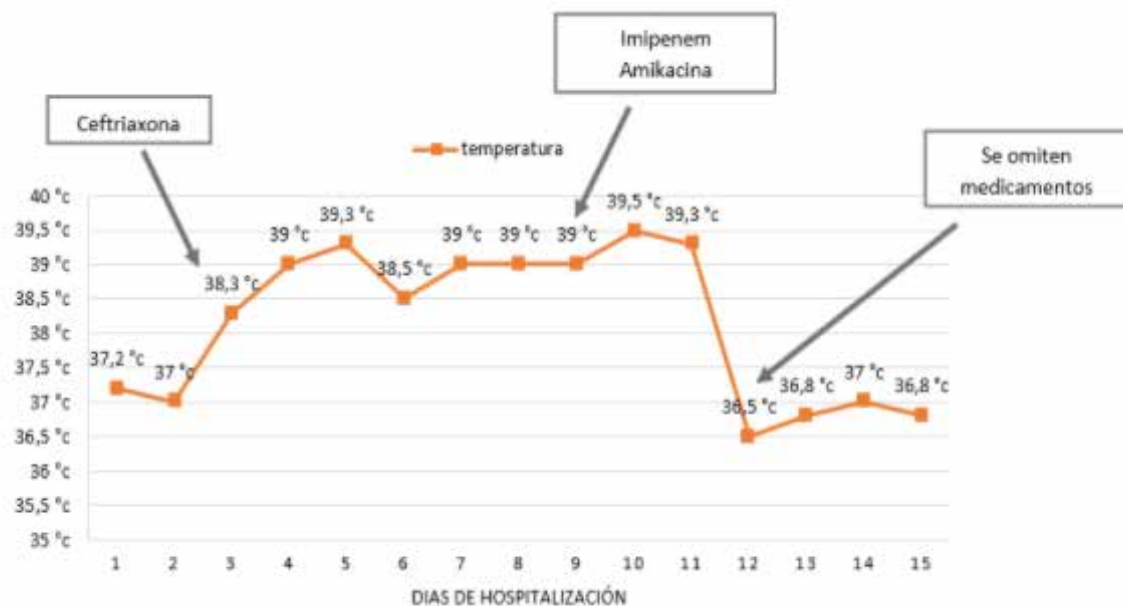


Gráfico 1: Correlación de temperatura con el inicio de antibióticos y descenso de la misma al omitir medicamentos

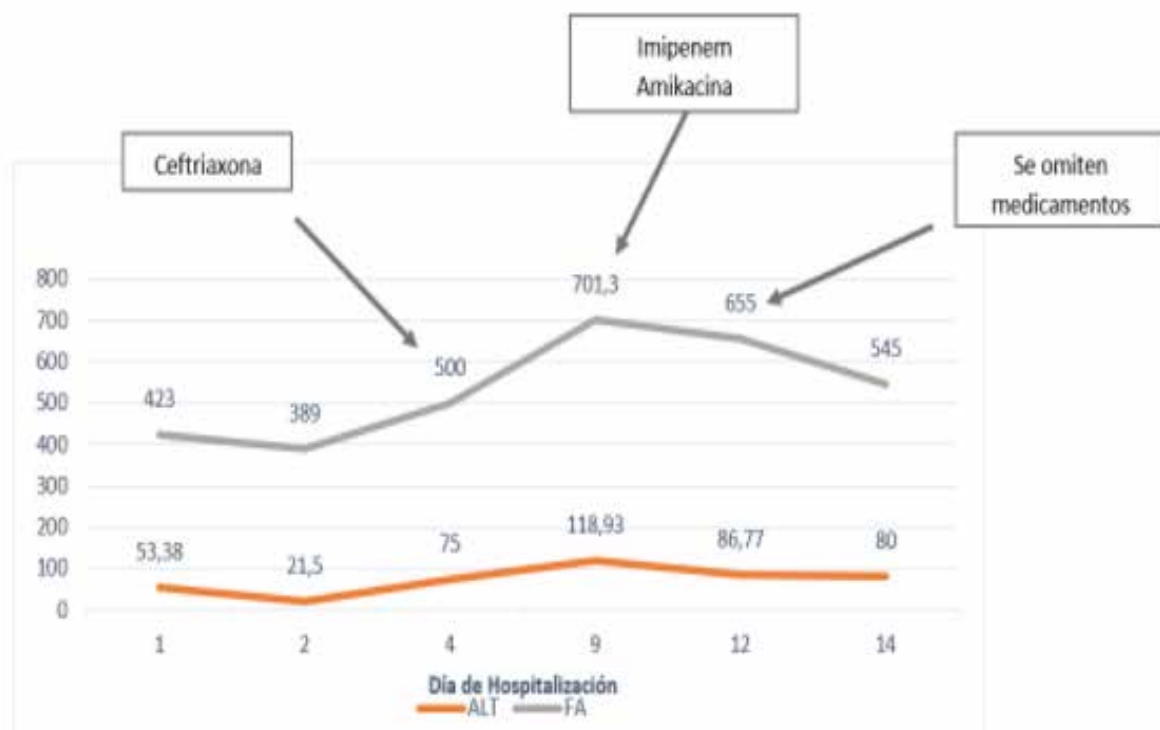


Gráfico 2: Correlación de pruebas Hepáticas (ALT: Alanina aminotransferasa y FA: Fosfatasa alcalina) e inicio y omisión de antibióticos.

## DISCUSIÓN

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es una reacción farmacológica adversa, y puede conducir a insuficiencia hepática e incluso la muerte. No existen estudios de prevalencia e incidencia en Guatemala

En los Estados Unidos, la incidencia anual de DILI en la población general se ha estimado recientemente como 2.7 por 100,000 adultos<sup>1</sup>

### Factores de riesgo

En varios registros las drogas causales más comunes fueron agentes antiinfecciosos, medicamentos antituberculosos y hierbas medicinales naturales. 2

Los factores de riesgo para DILI incluyen dosis de medicación, lipofilia del fármaco y grado de metabolismo hepático.

El riesgo de DILI es complejo e involucra varios factores interrelacionados. Se ha sugerido que es más probable que ocurra DILI en mujeres, ancianos y pacientes con enfermedad hepática crónica, VIH y obesidad. Muchas de estas posibilidades han sido objeto de escrutinio, y hay pocos datos empíricos disponibles para respaldar la validez de estos factores 3 Para medicamentos específicos, una predisposición genética parece ser un factor de riesgo para DILI.

Actualmente, hay una falta de datos sólidos de que el consumo de alcohol sea un factor de riesgo para el DILI. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) puede verse agravada por medicamentos como los corticosteroides, metotrexato, tamoxifeno, tetraciclina, irinotecán e inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos. Sin embargo, no se ha demostrado que NAFLD sea un factor de riesgo para DILI en general. 4

### Clasificación

Los estudios epidemiológicos y los registros prospectivos utilizan umbrales bioquímicos hepáticos arbitrarios diferentes para definir qué constituye DILI. El primer paso para describir DILI es diferenciar DILI idiosincrásico (impredecible) de DILI intrínseco (predecible). El ejemplo más común de un medicamento que causa DILI predecible es el paracetamol. Este tipo de lesión por drogas tiene un período de latencia corto, está relacionado con la dosis y es la forma más común de DILI observada. Por el contrario, el DILI idiosincrásico es impredecible, tiene una latencia más larga / variable y es menos común. Los ejemplos de DILI idiosincrásico incluyen los relacionados con la mayoría de antibióticos incluidos los que utilizó el paciente. 5

DILI también se puede clasificar como inmune o no inmune. El DILI relacionado con el sistema inmunitario también se ha denominado reacción alérgica o reacción de hipersensibilidad, pero no es objeto principal de esta revisión.

DILI también puede clasificarse por

características histológicas, aunque en la práctica no se requiere biopsia hepática para clasificar la mayoría de los casos. Se pueden ver varios hallazgos histológicos con diferentes tipos de lesión por drogas, incluyendo hepatitis, hepatitis autoinmune inducida por drogas, hiperplasia nodular regenerativa, colestasis, esteatosis blanda, esteatohepatitis, fibrosis, daño sinusoidal, formación de granuloma y síndrome de fuga del conducto biliar. 6

### Diagnostico

Al revisar la literatura se evidencia que no existe un examen o marcador que sea indicador absoluto de DILI, por lo que es principalmente un diagnóstico de exclusión basado en evidencia circunstancial. El abordaje inicial de su sospecha debe abarcar una historia clínica detallada que incluya un interrogatorio exhaustivo acerca de los antecedentes médicos y factores de riesgo, uso de fármacos formulados o automedicados, y de sustancias no convencionales como medicina alternativa y herbales; adicionalmente, se debe indagar sobre el consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas.<sup>7</sup>

Muchas veces este interrogatorio incluye no solo al paciente, sino también a su familia. Todos estos datos deben ir acompañados del tiempo de inicio del consumo para asociarlo temporalmente con la lesión hepática, sobre todo en los pacientes polimedicados. Lo anterior se debe complementar con los exámenes bioquímicos hepáticos usuales, las pruebas de coagulación estándar, los marcadores serológicos y las imágenes biliares de rutina para descartar otras causas más comunes de colestasis. Otros exámenes en busca de enfermedades autoinmunes o infecciosas pueden ser útiles para explorar los diagnósticos diferenciales; aunque no siempre es necesaria.<sup>8</sup>

Existen situaciones más sugestivas de DILI, como el inicio de un nuevo medicamento en los últimos 3 meses, la presencia de erupción o eosinofilia, la enfermedad hepática de tipo mixto (compromiso hepatocelular y colestático), la colestasis sin alteraciones en la imagenología, la hepatitis aguda sobre crónica sin autoanticuerpos o hipergammaglobulinemia y los pacientes con factores de riesgo. La ausencia de lo anterior no descarta la posibilidad de tener colestasis inducida por fármacos, o cualquier otra forma de DILI, pero tenerlos en cuenta puede facilitar un diagnóstico más temprano.<sup>9</sup>

Se han desarrollado varias escalas que permiten valorar la probabilidad de DILI. Entre ellas, la más ampliamente usada y validada es la CIOMS/RUCAM con especificidad y sensibilidad aproximada de 86 y 89% respectivamente.<sup>10</sup>

Permite clasificar el diagnóstico de DILI en definitivo, probable, posible, poco probable y descartado, según el patrón de lesión hepática el cual se define según la proporción R (hepatocelular o colestática/ mixta), los criterios cronológicos, el curso de la enfermedad, los factores de riesgo, la

información disponible sobre hepatotoxicidad del medicamento, la exclusión de otras causas y la respuesta a la readministración del medicamento; este último criterio no se debe tener en cuenta por los riesgos que conlleva para el paciente.<sup>10</sup>

#### Tratamiento

En la mayoría de los casos, se espera que el cuadro mejore con el retiro del medicamento responsable del daño; sin embargo, se ha visto que algunos pacientes mejoran incluso sin su suspensión, por lo que es necesario correlacionar la gravedad del cuadro clínico con la importancia del uso del medicamento. Aunque no existen criterios definitivos para la suspensión del fármaco, se han propuesto los siguientes ante la sospecha de DILI por su asociación con daño hepático:

- Elevación de la bilirrubina >3 veces el límite superior normal
- INR >1,5

Además, en cualquier tipo de patrón de DILI, son consideraciones para retiro del medicamento

- ALT o AST >8 veces el límite superior normal

El uso de otros medicamentos para el manejo de DILI colestásica no tiene apoyo en la literatura, y aunque se ha utilizado el tratamiento con UDCA (ácido ursodesoxicólico) y corticoesteroides (en pacientes con sospecha de hipersensibilidad), los ensayos clínicos controlados no han probado su eficacia. La hemodiálisis rara vez está indicada, y siempre que haya algún indicio de insuficiencia hepática aguda. 11

#### CONCLUSIÓN:

La verdadera incidencia de lesión hepática inducida por medicamentos (DILI) es difícil de discernir debido a un denominador desconocido de las personas que reciben un medicamento, la falta de una prueba objetiva simple para el diagnóstico de DILI, la falta de consenso sobre qué anomalías de la prueba hepática constituyen DILI, dificultad en la atribución de la causalidad a un solo medicamento en aquellos que toman muchos medicamentos, y falta de informes sistemáticos.

#### REFERENCIAS

- Vega M, Verma M, Beswick D, et al. The incidence of drug- and herbal and dietary supplement-induced liver injury: preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the State of Delaware. *Drug Saf* 2017;40:783–787
- Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014;89:95–106.
- Shapiro, M.A. and Lewis, J.H. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. (v) *Clin Liver Dis*. 2007; 11: 477–505
- Fromenty, B. Daño hepático inducido por fármacos en la obesidad. *J Hepatol* . 2013 ; 58 : 824–826
- Sarges P, Steinberg JM, Lewis JH. Drug-induced liver injury: highlights from a review of the 2015 literature. *Drug Saf*. 2016;39:561–75. <https://doi.org/10.1007/s4026401604278>.
- Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int. J Mol Sci* 2016;17(1). <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>
- Reuben, A., Koch, D.G., Lee, W.M., and Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010; 52: 2065–2076
- Bjornsson, E. and Olsson, R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005; 42: 481–489
- Hayashi PH. Drug-induced Liver Injury Network causality assessment: Criteria and experience in the United States. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2)
- Drug-Induced Liver Injury: ¿Why is the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) Still Used 25 Years After Its Launch? *Drug Saf*. 2018 Aug;41(8):735-743. doi: 10.1007/s40264-018-0654-2.
- Mayo Clin Proc*. n January 2014;89(1):95-106

## CASO CLINICO

### TUMOR DE KLATSKIN

Aguilar, Luis. Miembro Asociación GUATEGASTRO.

Ibarra, Rodolfo. Departamento de Radiología, Hospital Centro Médico

Paciente masculino de 65 años de edad que consulta por ictericia de 1 semana de evolución. En abril 2019 se le efectuó colecistectomía, en esa oportunidad recibió alguna información de que le quisieron poner un Stent a la vía biliar, pero sin conocer la razón y ya no tuvo comunicación con los tratantes. En abril 2020, consulto a hospital privado por cuadro de diarrea, náusea, vómito y clínicamente ictericia, pruebas hepáticas alteradas con bilirrubina y fosfatasa alcalina elevadas hasta 10 veces, ultrasonido y TAC con dilatación de la vía biliar, le hicieron ERCP que no tiene informe, el paciente pidió egreso contraindicado, en la nota de egreso sugiere tumor de la vía biliar, (Klatskin). Se efectuó Colangiorensonanciamagnética que informa: dilatación marcada de la vía biliar, con lesión tumoral hacia la confluencia de conductos hepáticos tipo Bismuth-Corlette IIIA. (foto1,2,3.) Se complementó con marcadores tumorales CA 19-9 en 250. Fue evaluado por Cirujana hepatobiliar, considerando estar fuera de tratamiento quirúrgico. Se colocó drenaje percutáneo paliativo (foto 4). Paciente lamentablemente falleció 4 semanas después.

Foto 1

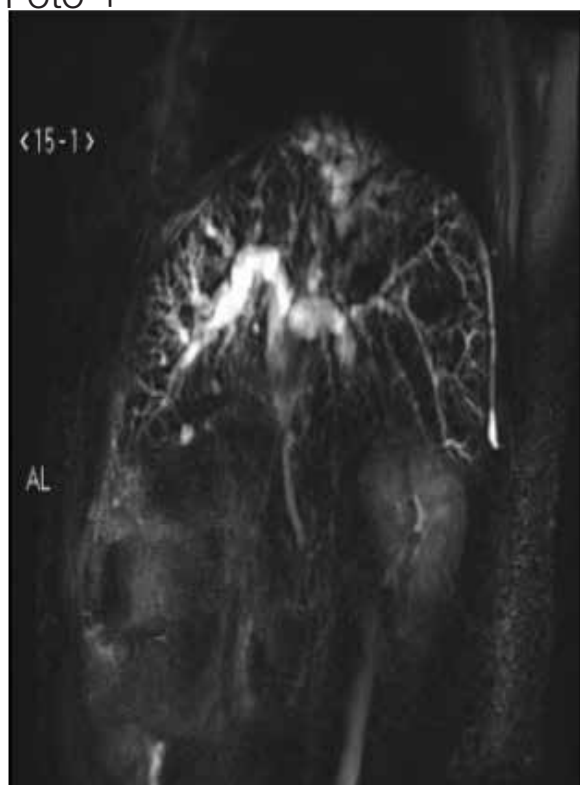


Foto 2

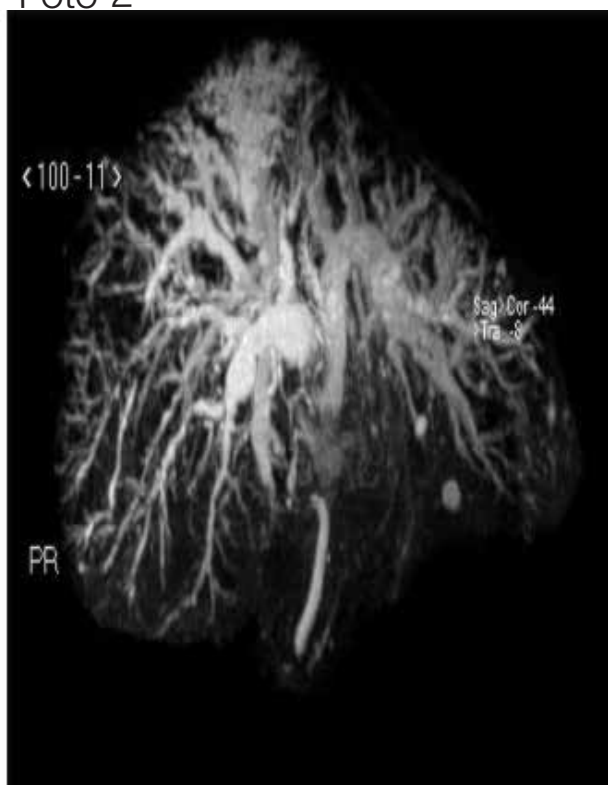


Foto 3

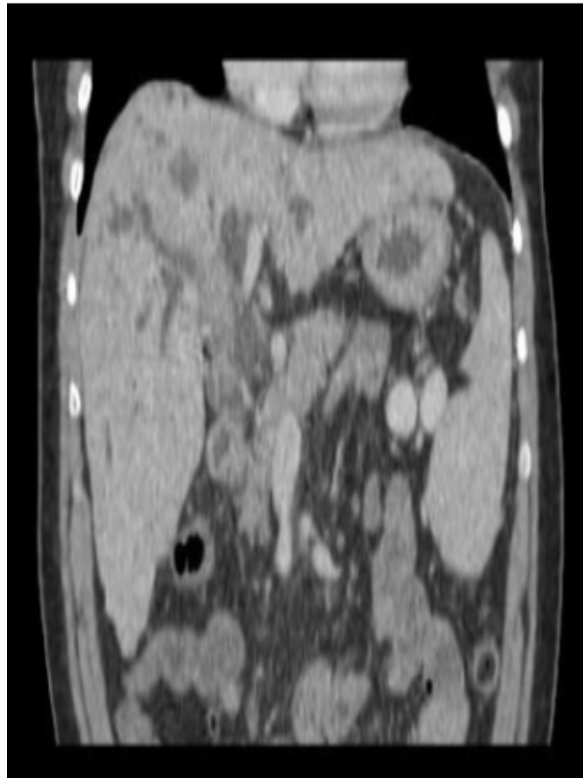


Foto 4





### MELANOMA RECTAL

Aguilar, Luis. Miembro ASOCIACION GUATEGASTRO.

Parellada, Carlos. Cirujano Coloproctólogo, Hospital Centro Médico.

Rodas, Orlando. Patología.

Paciente femenino 65 años, diabética e hipertensa en control con Metformina y Ramipril, 6 gestas y cirugía de pomey. Hace 4 años colonoscopia sin aparentes hallazgos patológicos, no se pudo obtener ese informe. Desde diciembre 2019 con sangrado rectal fresco y en ocasiones con coágulos, inspección perianal con enfermedad hemorroidal grado I, tacto rectal se palpa masa dura, friable, colonoscopia demostró lesión polipoide sésil de 2 cm de diámetro, a 1 cm del margen anal con sangrado fácil (Foto 1). Por la localización cercana al margen, se decide referir para resección quirúrgica para garantizar remoción completa (foto 2). Informe de patología e inmunohistoquímica (fotos 3, 4 y 5) demuestra Melanoma Anorectal, la lesión infiltra tejido conectivo de la lámina propia sin infiltrar capa muscular de la mucosa ni la submucosa, márgenes quirúrgicos libres. No hay invasión linfovascular, considerando por este hallazgo estadio I (resección curativa). La paciente sin síntomas en el seguimiento.

Foto 1



Foto 2



Foto 3



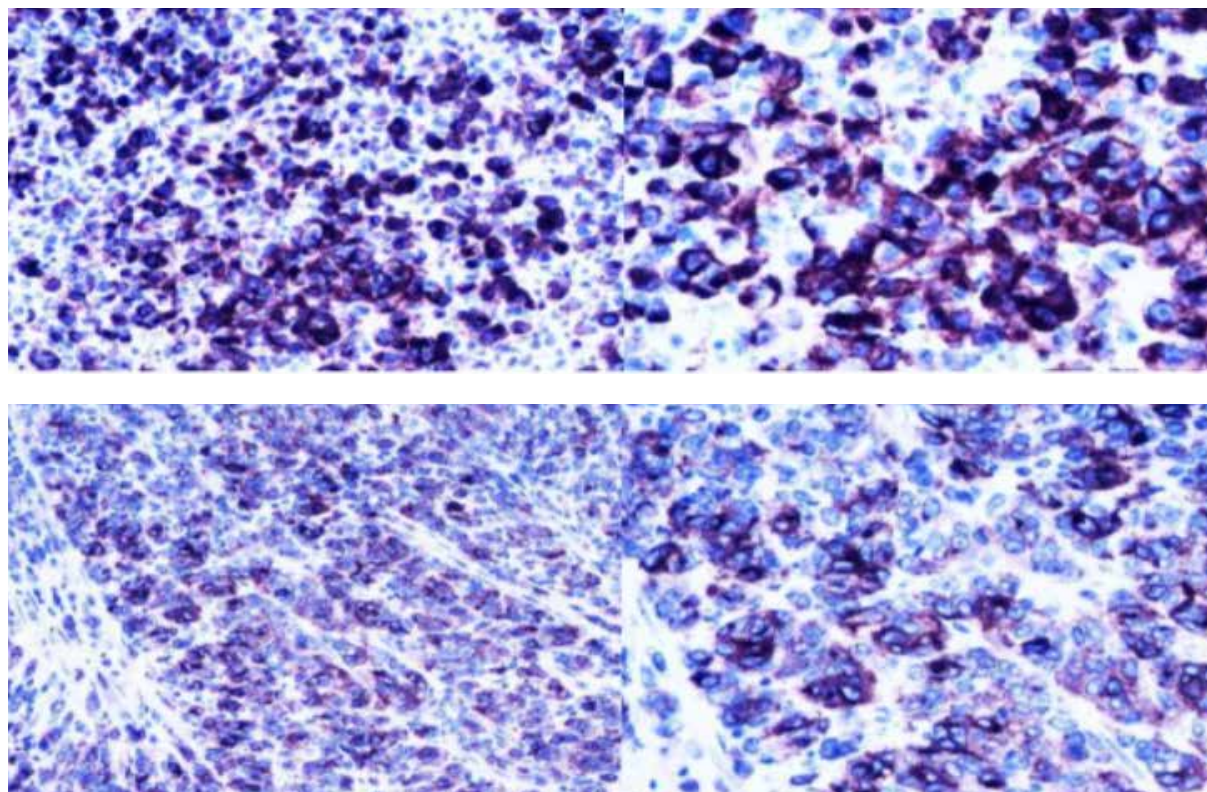
Foto 4

| TEJIDO        | ANTICUERPOS           | Positividad/Negatividad                       |
|---------------|-----------------------|-----------------------------------------------|
| Pólipo rectal | S 100                 | Positivo para células neoplásicas.            |
|               | HMB-45                | Positivo para células neoplásicas.            |
|               | MELAN A               | Positivo para células neoplásicas.            |
|               | CD117                 | Positivo para células neoplásicas.            |
|               | Vimentina             | Positivo focalmente para células neoplásicas. |
|               | BRAF V600E            | Negativo para células neoplásicas.            |
|               | Citoqueratina AE1/AE3 | Negativo para células neoplásicas.            |
|               | Citoqueratina 7       | Negativo para células neoplásicas.            |
|               | Citoqueratina 20      | Negativo para células neoplásicas.            |

\*\* Proceso de Inmunohistoquímica automatizado DAKO AUTOSTAINNER PLUS.

\*\* Anticuerpos DAKO/BioS

Foto 5

**DIAGNÓSTICOS:**

**1. TEJIDO DE LESIÓN TUMORAL POLIPOIDE EN RECTO CON HALLAZGOS HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS DE MELANOMA QUE INFILTRA EL TEJIDO CONECTIVO DE LA LÁMINA PROPIA SIN INFILTRAR LA CAPA MUSCULAR DE LA MUCOSA NI LA SUBMUCOSA, POLIPECTOMÍA. 2. MARGEN QUIRÚRGICO DE LA BASE DE LA LESIÓN POLIPOIDE LIBRE DE NEOPLASIA, EL MÁRGEN QUIRÚRGICO INVOLUCRA LA PARTE SUPERFICIAL DE LA MUSCULAR PROPIA.**

**COMENTARIO:**

La neoplasia se encuentra limitada a la lesión polipoide y a la lámina propia, sin infiltrar el tejido de la submucosa. El margen quirúrgico del pólipo involucra la parte superficial de la muscular propia sin observarse células neoplásicas. Tampoco hay evidencia histológica de invasión linfovascular. Algunos autores clasifican las lesiones polipoide que no infiltran la capa muscular propia en **Estadio I de Melanoma Anorectal** en algunas propuestas de estadificación (C. Faich, A. Stojadinovic, C.H. von Weyhern, M. Protic, A. Nissan, M.B. Faries, et al. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification. *J Am Coll Surg* 215 (2013), pp. 324-335)





# **SII** Es Superior.

## **Máxima**

---

### **Eficacia**

Por su amplio espectro

### **Seguridad**

Sin interacciones  
medicamentosas

### **Tolerabilidad**

Menores efectos adversos

## **Mínima**

---

Absorción **<1%**

**Resistencia bacteriana**



# Profaxim 550



**SII** con  
predominio  
de **DIARREA**

**550 mg**  
**3 veces/día**  
**x 14 días**

**Encefalopatía**  
**Hepática**

**550 mg**  
**2 veces/día**  
**hasta x 6 meses**



# Ezolium

Esomeprazol

Único IBP de liberación inmediata

- Ezolium único esomeprazol con  $\text{NaHCO}_3$  que **no requiere cubierta entérica**.
- Ezolium garantiza una rápida absorción e **inicio de acción**.
- Ezolium su toma no se asocia a la **ingesta de alimentos**.

Ezolium  
*es*  
diferente.

## Dosificación

Con el estómago vacío



Por la  
mañana



Por la  
noche

40 mg x 30 cápsulas

20 mg x 30 cápsulas

40 mg x 90 cápsulas

20 mg x 90 cápsulas



**EZOLIUM, COMPOSICIÓN:** Cada cápsula dura contiene de esomeprazol magnésico trihidratado 22,3 mg equivalente a esomeprazol base 20 mg. Excipientes: Bicarbonato de sodio 1050 mg. Cada cápsula dura contiene de esomeprazol magnésico trihidratado 44,5 mg equivalente a esomeprazol base 40 mg. Excipientes Bicarbonato de sodio 1050 mg. **INDICACIONES:** Reflujo gastroesofágico (ERGE). Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo. Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada. Tratamiento sintomático del Reflujo Gastroesofágico. En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar *Helicobacter Pylori*. Cicatrización de úlcera duodenal asociada a HP. Prevención de recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con HP. **POSOLÓGIA:** Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) 20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas tras 4 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento. Una vez resueltos los síntomas, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando 20 mg una vez al día. Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo: 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no se haya curado o que presenten síntomas persistentes. Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada: Para prevenir las recaídas 20 mg una vez al día. Cicatrización de úlcera duodenal asociada a HP y Prevención de las recaídas de las úlceras pépticas con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*: 20 mg de esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, dos veces al día durante 7 días. **PRESENTACIONES:** EZOLIUM 20 mg. Frasco x 30 y 90 cápsulas duras. Reg. San INVIMA 2014M-0015008, EZOLIUM 40 mg. Frasco x 30 y 90 cápsulas duras. Reg. San INVIMA 2014M-0015016. **REFERENCIAS:** 1. Prueba in-vitro de la capacidad de neutralización del Bicarbonato de Sodio. Datos en archivo Investigación y Desarrollo Procaps. 2. Juhong Guo, et al. Sodium bicarbonate-coated omeprazole immediate-release pellets to improve bioavailability by improving stability in gastric acid. Omeprazole pellets/Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 2011;6 (3-4) : 123-131. 3. Rupa B. et al. Oral buffered esomeprazole is superior to i.v. pantoprazole for rapid rise of intragastric pH: A wireless pH metry analysis. Gastroenterology 2007 April Suppl, 132 (4) 213 AB. 4. Feurle GE. The action of anti acids on serum gastrin concentrations in man, Klin Wochenschr 1977; 55: 1039-1042.

Material exclusivo del representante médico de Procaps S.A. Para mayor información comunicarse con la dirección médica Guatemala al teléfono (502) 22185656. Procaps: direccionmedica@procaps.com.co

SOLUCIÓN TERAPÉUTICA

Salud Digestiva

