

# Estreñimiento crónico, síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal

Editores:

Miguel A. Valdovinos Díaz

Enrique Coss Adame

Octavio Gómez Escudero

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho



PERMANYER MÉXICO  
[www.permalyer.com](http://www.permalyer.com)



# Estreñimiento crónico, síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal

## ***Editores:***

**Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz**

**Dr. Enrique Coss Adame**

**Dr. Octavio Gómez Escudero**

**Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**



**PERMANER**  
[www.permayer.com](http://www.permayer.com)

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

© 2020 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permnyer@permnyer.com

© 2020 Permanyer México

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
Tel.: (044) 55 2728 5183  
mexico@permnyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-18150-30-2

Ref.: 5516AX191

#### Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.  
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

# Autores

**Mercedes Amieva Balmori**

Laboratorio de Fisiología Digestiva y  
Motilidad Gastrointestinal  
Instituto de Investigaciones Médico  
Biológicas  
Veracruz

**Ramón Carmona Sánchez**

Práctica privada  
San Luis Potosí

**Azucena Isabel Casanova Lara**

Hospital General Regional nº 17 - IMSS  
Cancún, Quintana Roo

**Enrique Coss Adame**

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

**Jorge Luis de León Rendón**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México

**Maria Argentina Díaz Castro**

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

**Gabriela Fonseca Camarillo**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México

**Paulo César Gómez Castaños**

Laboratorio de Neurogastroenterología y  
Motilidad  
Servicio de Gastroenterología y  
Endoscopia Digestiva  
Centro de Investigación y Docencia en  
Ciencias de la Salud  
Universidad Autónoma de Sinaloa  
Culiacán, Sinaloa

**Octavio Gómez Escudero**

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

**Marina Alejandra González  
Martínez**

Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal  
Departamento de Endoscopia  
Hospital de Especialidades  
CMN Siglo XXI IMSS  
Ciudad de México

**Fabiola Maely González Ortiz**

Especialidad en Gastroenterología  
Alta Especialidad en Enfermedad  
Inflamatoria Intestinal y Endoscopia  
Gastrointestinal  
Clínica México  
Piedras Negras, Coahuila

**Cynthia Fernanda Guerrero  
Hernández**

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

**Nashla Hamdan Pérez**

Servicio de Gastroenterología  
Médica Sur  
Ciudad de México

**Aurelio López Colombo**

Unidad de Atención Ambulatoria  
Gastroenterologika  
Puebla

**Jesús Gerardo López Gómez**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre  
-ISSSTE  
Ciudad de México

**Sophia Eugenia Martínez Vázquez**

Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México

**Eliana Carolina Morel Cerda**

Laboratorio de Fisiología Digestiva y  
Motilidad Gastrointestinal  
Instituto de Investigaciones Médico  
Biológicas  
Veracruz

**Jose Ramon Nogueira de Rojas**

*Docente en Gastroenterología  
Escuela de Medicina  
Universidad Quetzalcóatl  
Irapuato, Guanajuato*

**Laura Ofelia Olivares Guzmán**

*Servicio de Gastroenterología y  
Endoscopia  
Clínica de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Centro de Investigación y Docencia en  
Ciencias de la Salud  
Universidad Autónoma de Sinaloa  
Culiacán Sinaloa*

**Norma Nathaly Parra Holguín**

*Clínica de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

**José Pérez Sánchez**

*Laboratorio de Neurogastroenterología y  
Motilidad  
Servicio de Gastroenterología y  
Endoscopia Digestiva  
Centro de Investigación y Docencia en  
Ciencias de la Salud  
Universidad Autónoma de Sinaloa  
Culiacán, Sinaloa*

**José María Remes Troche**

*Laboratorio de Fisiología Digestiva y  
Motilidad Gastrointestinal  
Instituto de Investigaciones Médico Biológicas  
Veracruz*

**Noel Salgado Nesme**

*Departamento de Cirugía  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

**Óscar Santes**

*Departamento de Cirugía  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

**Max Julio Schmulson Wasserman**

*Unidad de Investigación en Medicina  
Experimental  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Hospital General de México Dr. Eduardo  
Liceaga  
Ciudad de México*

**José Luis Tamayo de la Cuesta**

*Laboratorio de Neurogastroenterología y  
Motilidad  
Servicio de Gastroenterología y  
Endoscopia Digestiva  
Centro de Investigación y Docencia en  
Ciencias de la Salud  
Universidad Autónoma de Sinaloa  
Culiacán, Sinaloa*

**Miguel Ángel Tanimoto**

*Subdirección de Recursos Auxiliares y de  
Diagnóstico  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

**Miguel Ángel Valdovinos Díaz**

*Curso de Posgrado de Gastroenterología  
Universidad Autónoma de México  
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal  
Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

**Luis Raúl Valdovinos García**

*Servicio de Gastroenterología  
Médica Sur  
Ciudad de México*

**Alicia Sofía Villar Chávez**

*Gastroenterología,  
Neurogastroenterología y Motilidad  
gastrointestinal.  
Hospital Ángeles Acoxa  
Ciudad de México*

**Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

*Clínica de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*



# Abreviaturas

<b>AGA</b>	Asociación Americana de Gastroenterología	<b>EEO</b>	estreñimiento exacerbado por opioides	<b>LPS</b>	lipopolisacárido
<b>aHR</b>	cociente de riesgo ajustado	<b>EF</b>	estreñimiento funcional	<b>M</b>	muscarínico
<b>AINE</b>	antiinflamatorio no esteroideo	<b>EH</b>	enfermedad de Hirschsprung	<b>MAAD</b>	manometría anorrectal de alta definición
<b>AMG</b>	Asociación Mexicana de Gastroenterología	<b>EII</b>	enfermedad inflamatoria intestinal	<b>MAAR</b>	manometría anorrectal de alta resolución
<b>AMP</b>	adenosín monofosfato	<b>EIINC</b>	enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable	<b>mAb</b>	anticuerpo monoclonal
<b>anti-TNF-<math>\alpha</math></b>	antifactor de necrosis tumoral $\alpha$	<b>EIO</b>	estreñimiento inducido por opioides	<b>MAB</b>	malabsorción de ácidos biliares
<b>AO</b>	anticonceptivo oral	<b>EM</b>	electromiografía	<b>MAR</b>	manometría anorrectal
<b>5-ASA</b>	5-aminosalicilato	<b>EP</b>	enfermedad de Parkinson	<b>MEI</b>	manifestación extraintestinal
<b>ASCA</b>	anticuerpo anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<b>ERGE</b>	enfermedad por reflujo gastroesofágico	<b>MMX</b>	liberación multi matrix
<b>ATC</b>	antidepresivo tricíclico	<b>ES</b>	esclerosis sistémica	<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	factor nuclear $\kappa$ B
<b>ATM</b>	articulación temporomandibular	<b>ETL</b>	estreñimiento de tipo tránsito lento	<b>NBI</b>	imagen de banda estrecha
<b>ATP</b>	adenosín trifosfato	<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>	<b>NES</b>	neuroestimulación sacra
<b>ATPasa</b>	adenosina trifosfatasa	<b>Fel-1</b>	elastasa fecal 1	<b>NET</b>	transportador de norepinefrina
<b>BRT</b>	terapia de biorretroalimentación	<b>FIT</b>	inmunoquímica fecal	<b>NICE</b>	<i>the National Institute for health and Care Excellence</i>
<b>CAER</b>	colgajo de avance endorrectal	<b>FODMAP</b>	oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables	<b>NNT</b>	número necesario a tratar
<b>CCr</b>	<b>cáncer colorrectal</b>	<b>GC-C</b>	guanilato-ciclase de tipo C	<b>NOD2</b>	<i>nucleotide oligomerization domain 2</i>
<b>CD</b>	<i>Clostridium difficile</i>	<b>GI</b>	gastrointestinal	<b>OR</b>	<i>odds ratio</i>
<b>CDAI</b>	Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn	<b>GWAS</b>	<i>Genome-Wide Association Study</i>	<b>PAC-QOL</b>	<i>Patient Assessment of Constipation Quality of Life</i>
<b>CdT</b>	toxina de distensión citoletal	<b>HAPC</b>	<i>high amplitud propagatory contractions</i>	<b>PAC-SYM</b>	<i>Patient Assessment of Constipation-Symptoms</i>
<b>CdtB</b>	toxina B de distensión citoletal	<b>HB</b>	Harvey-Bradshaw	<b>PAMORA</b>	antagonistas de los receptores opioides $\mu$ periféricos
<b>CE</b>	colitis extensa	<b>HCCC</b>	hidrato de carbono de cadena corta	<b>p-ANCA</b>	anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos con patrón perinuclear
<b>CEP</b>	colangitis esclerosante primaria	<b>HHA</b>	hipotálamo-hipófiso-adrenal	<b>PANCCO</b>	<i>Pan American Crohn's and Colitis Organisation</i>
<b>CF</b>	calprotectina fecal	<b>HIPAM</b>	Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad	<b>PCR</b>	proteína C reactiva
<b>CFTR</b>	regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística	<b>HLA</b>	complejo mayor de histocompatibilidad	<b>PEG</b>	polietilenglicol
<b>CI</b>	colitis indeterminada o inclasificable	<b>HRQoL</b>	calidad de vida relacionada con la salud	<b>PET</b>	tomografía por emisión de positrones
<b>CIC</b>	célula intersticial de Cajal	<b>5-HT</b>	5-hidroxitriptamina	<b>PI</b>	postinfección
<b>CIC<sub>MY</sub></b>	CIC del plano del plexo mientérico	<b>5-HTTLPR</b>	región polimórfica ligada al transportador de serotonina	<b>PPD</b>	derivado proteico purificado
<b>CIC<sub>SM</sub></b>	CIC cercana al plexo submucoso	<b>IC</b>	intervalo de confianza	<b>PPH</b>	<i>procedure for prolapse and hemorrhoids</i>
<b>CM</b>	colitis microscópica	<b>IF</b>	incontinencia fecal	<b>PROM</b>	medida de resultados relacionado al paciente
<b>CMV</b>	citomegalovirus	<b>IFN</b>	interferón	<b>PUCAI</b>	Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica
<b>COFEPRIS</b>	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	<b>IgA</b>	inmunoglobulina A	<b>PV</b>	patrón vascular
<b>COX-2</b>	ciclooxigenasa 2	<b>IgG</b>	inmunoglobulina G	<b>PVC</b>	cloruro de polivinilo
<b>CU</b>	colitis ulcerosa	<b>IgG1</b>	inmunoglobulina G1	<b>qPCR</b>	reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
<b>CUCI</b>	colitis ulcerosa crónica idiopática	<b>IgG2</b>	inmunoglobulina G2	<b>RM</b>	resonancia magnética
<b>DALM</b>	displasia asociada con una lesión o masa	<b>IgG4</b>	inmunoglobulina G4	<b>RR</b>	riesgo relativo
<b>DBF</b>	dieta baja en FODMAP	<b>IL</b>	interleucina	<b>sc.</b>	subcutáneo
<b>DBG</b>	displasia de bajo grado	<b>IL-10</b>	interleucina 10	<b>SCB</b>	sobrecrecimiento bacteriano
<b>DD</b>	defecación disinérgica	<b>IL-10R</b>	receptor de IL-10	<b>SCCAI</b>	<i>Simple Clinical Colitis Activity Score</i>
<b>DF</b>	diarrea funcional	<b>IL-1<math>\beta</math></b>	mARN	<b>SERT</b>	transportador de serotonina
<b>DLG</b>	dieta libre de gluten	<b>IPAA</b>	anastomosis ileoanal	<b>SF-36</b>	<i>short form - 36</i>
<b>DM</b>	diabetes <i>mellitus</i>	<b>IR</b>	insuficiencia renal	<b>SGNC</b>	sensibilidad al gluten no celiaca
<b>EA</b>	espondilitis anquilosante	<b>IRSN</b>	inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina	<b>SIBO</b>	sobrepoblación bacteriana del intestino delgado
<b>EBA</b>	exploración anal bajo anestesia	<b>ISRS</b>	inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina	<b>SIGAME</b>	Síntomas Gastrointestinales en México
<b>EC</b>	estreñimiento crónico (caps. 1-9), enfermedad celiaca (cap. 12), enfermedad de Crohn (caps. 17, 20-27)	<b>iv.</b>	intravenoso	<b>SII-D</b>	SII con diarrea
<b>ECC</b>	ensayo clínico controlado	<b>JAK</b>	Janus cinasa	<b>SII-E</b>	SII con estreñimiento
<b>ECCO</b>	Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis	<b>JC</b>	John Cunningham	<b>SII-M</b>	SII mixto
<b>ECE</b>	evacuación completa espontánea	<b>LIFT</b>	ligadura del trayecto fistuloso		
<b>EE</b>	evacuación espontánea	<b>LM</b>	lesión medular		
		<b>LMP</b>	leucoencefalopatía multifocal progresiva		

<b>SII-NC</b>	SII no clasificable	<b>TFGI</b>	trastorno funcional gastrointestinal	<b>UNAM</b>	Universidad Nacional Autónoma de México
<b>SII-PI</b>	SII postinfección	<b>TIF-PI</b>	trastorno intestinal funcional PI	<b>USEA</b>	ultrasonido endoanal
<b>SII-U</b>	SII con patrón indefinido	<b>TIIC</b>	trastorno de la interacción intestino-cerebro	<b>v.o.</b>	vía oral
<b>SNC</b>	sistema nervioso central	<b>TLR</b>	receptor de tipo Toll	<b>VAS</b>	evaluación de síntomas
<b>SNE</b>	sistema nervioso entérico	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	antifactor de necrosis tumoral $\alpha$	<b>VCAM-1</b>	<i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
<b>SOD</b>	síndrome de obstrucción defecatoria	<b>TPMT</b>	tiopurina metiltransferasa	<b>VDRL</b>	<i>venereal disease research laboratory</i>
<b>STARR</b>	resección rectal transanal con engrapadora	<b>TSH</b>	hormona estimulante de la tiroides	<b>VHB</b>	virus de la hepatitis B
<b>Tb</b>	tuberculosis	<b>TTC</b>	tiempo de tránsito colónico	<b>VHC</b>	virus de la hepatitis C
<b>TC</b>	tránsito colónico	<b>TVP</b>	trombosis venosa profunda	<b>VHS1</b>	virus del herpes simple tipo 1
<b>TCA</b>	trastorno de la conducta alimentaria	<b>TYK2</b>	tirosina-cinasa 2	<b>VPP</b>	valor predictivo positivo
<b>TCC</b>	terapia cognitiva conductual	<b>UCEIS</b>	Índice Endoscópico de Severidad en la Colitis Ulcerosa	<b>VSG</b>	velocidad de sedimentación globular
<b>TCL</b>	tránsito colónico lento	<b>UFC</b>	unidad formadora de colonias	<b>VVZ</b>	virus de la varicela zóster
<b>TEV</b>	tromboembolismo venoso			<b>WMC</b>	<i>Wireless motility capsule</i>
<b>TFD</b>	trastorno funcional digestivo				



# Índice

Prefacio .....	IX
<b>Sección I. Estreñimiento crónico</b>	
<i>Capítulo 1</i>	
Epidemiología global y en México del estreñimiento crónico .....	3
Paulo César Gómez Castaños	
<i>Capítulo 2</i>	
Fisiopatología del estreñimiento crónico .....	9
Mercedes Amieva Balmori	
<i>Capítulo 3</i>	
Estreñimiento secundario: ¿cuáles son sus causas? .....	15
Alicia Sofía Villar Chávez	
<i>Capítulo 4</i>	
Cómo diagnosticar el estreñimiento crónico .....	27
Alicia Sofía Villar Chávez	
<i>Capítulo 5</i>	
Estreñimiento de tipo tránsito lento .....	37
Octavio Gómez Escudero	
<i>Capítulo 6</i>	
Estreñimiento de tipo defecación disinérgica .....	49
Enrique Coss Adame y María Argentina Díaz Castro	
<i>Capítulo 7</i>	
Tratamiento farmacológico del estreñimiento crónico .....	53
Eliana Carolina Morel Cerda y José María Remes Troche	
<i>Capítulo 8</i>	
La biorretroalimentación en el estreñimiento .....	61
Enrique Coss Adame y Cynthia Fernanda Guerrero Hernández	
<i>Capítulo 9</i>	
Cirugía y estreñimiento .....	67
Noel Salgado Nesme y Óscar Santes	
<b>Sección II. Síndrome del intestino irritable</b>	
<i>Capítulo 10</i>	
Epidemiología global y en México del síndrome del intestino irritable .....	77
Aurelio López Colombo	
<i>Capítulo 11</i>	
Fisiopatología del síndrome del intestino irritable .....	83
Marina Alejandra González Martínez	
<i>Capítulo 12</i>	
Manifestaciones clínicas del síndrome del intestino irritable y los síndromes de sobreposición .....	91
Ramón Carmona Sánchez	

<i>Capítulo 13</i>	
Diagnóstico del síndrome del intestino irritable . . . . .	97
José Luis Tamayo de la Cuesta y José Pérez Sánchez	
<i>Capítulo 14</i>	
Importancia de la relación médico-paciente en el tratamiento del síndrome del intestino irritable . . . . .	103
José Ramón Nogueira de Rojas	
<i>Capítulo 15</i>	
La dieta en el síndrome del intestino irritable . . . . .	107
Sophia Eugenia Martínez Vázquez	
<i>Capítulo 16</i>	
Tratamiento farmacológico del síndrome del intestino irritable . . . . .	113
Miguel Ángel Valdovinos Díaz	
<i>Capítulo 17</i>	
Síndrome del intestino irritable postinfección . . . . .	119
Max Julio Schmulson Wasserman	
<i>Capítulo 18</i>	
Comorbilidad extraintestinal y psiquiátrica en el síndrome del intestino irritable . . . . .	129
Luis Raúl Valdovinos García y Nashla Hamdan Pérez	
<i>Capítulo 19</i>	
Uso de neuromoduladores, antidepresivos y terapias psicológicas en el paciente con síndrome del intestino irritable . . . . .	137
Miguel Ángel Valdovinos Díaz	
<b>Sección III. Enfermedad Inflamatoria intestinal</b>	
<i>Capítulo 20</i>	
Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	145
Fabiola Maely González Ortiz	
<i>Capítulo 21</i>	
Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	153
Gabriela Fonseca Camarillo	
<i>Capítulo 22</i>	
Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	159
Azucena Isabel Casanova Lara	
<i>Capítulo 23</i>	
Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	169
Jesús Gerardo López Gómez	
<i>Capítulo 24</i>	
Tratamiento convencional de la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	175
Laura Ofelia Olivares Guzmán	
<i>Capítulo 25</i>	
Terapia biológica antifactor de necrosis tumoral $\alpha$ en la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	187
Norma Nathaly Parra Holguín y Jesús Kazuo Yamamoto Furusho	
<i>Capítulo 26</i>	
Tratamiento biológico: más allá de la terapia antifactor de necrosis tumoral $\alpha$ . . . . .	193
Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Norma Nathaly Parra Holguín	
<i>Capítulo 27</i>	
Tratamiento quirúrgico de la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	203
Jorge Luis de León Rendón	
<i>Capítulo 28</i>	
Vigilancia y escrutinio del cáncer colorrectal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	223
Miguel Ángel Tanimoto	

# Prefacio

---

---

«La mente es como un paracaídas: sólo funciona si la tenemos abierta».  
Albert Einstein

Aproximadamente el 10-15% de la población mundial tiene estreñimiento crónico (EC) o síndrome del intestino irritable (SII). El médico general y el especialista invierten una gran parte de su tiempo pasando consulta a pacientes con EC o SII. Aunque existen criterios diagnósticos bien definidos para diferenciar el EC del SII, en la práctica clínica es frecuente que un paciente pueda presentar criterios de EC y de SII durante la evolución de su enfermedad a lo largo de la vida. Este hecho plantea una fisiopatología común en ambos trastornos, con diferentes manifestaciones clínicas influenciadas por la actitud del paciente hacia la enfermedad y la presencia de comorbilidades psicológicas, entre otros factores. Por otro lado, los hallazgos de disbiosis, permeabilidad intestinal alterada, inflamación de bajo grado y activación inmune son comunes en el SII y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), específicamente en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). Además, uno de cada tres pacientes con CUCI en remisión presenta manifestaciones clínicas que cumplen

con los criterios diagnósticos del SII. Por lo anterior se ha planteado la hipótesis de la sobreposición entre ambas entidades o la posibilidad de que el SII forme parte del espectro de la EII en un subgrupo de pacientes. Dichas observaciones han abierto la mente de los investigadores para tratar de dilucidar los mecanismos que puedan explicar la sobreposición entre EC, SII y EII.

La razón de esta obra, *Estreñimiento crónico, síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal*, es presentar en forma sucinta y comprensible la epidemiología, las manifestaciones clínicas, las pruebas diagnósticas y el tratamiento de estas tres entidades nosológicas.

Los autores esperamos que este libro contribuya a incrementar el acervo de conocimientos de los profesionales de la salud en esta materia e impacte en un mejor tratamiento de los pacientes con estos trastornos gastrointestinales. Así mismo, deseamos que esta obra mantenga la mente abierta del lector, como un paracaídas, para desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en los pacientes con EC, SII y EII.

Los autores

# Sección I.

## Estreñimiento crónico

# CAPÍTULO 1

## Epidemiología global y en México del estreñimiento crónico

Paulo César Gómez Castaños

### RESUMEN

El estreñimiento crónico (EC) es un padecimiento gastrointestinal caracterizado por evacuaciones con consistencia aumentada, disminución de su frecuencia, esfuerzo excesivo o sensación de evacuación incompleta. Su prevalencia es alta a nivel mundial, y México no es la excepción. Afecta de manera muy importante a aquéllos que lo padecen en diferentes esferas de su vida. Además, se puede presentar un traslape con otros trastornos gastrointestinales. Se presenta con más frecuencia en mujeres y en el nivel socioeconómico medio-alto, y genera múltiples pérdidas económicas en distintos rubros. Sin lugar a dudas, conocer la epidemiología de este trastorno es muy importante para la atención adecuada de los pacientes que lo sufren.

**Palabras clave:** Estreñimiento crónico. Estreñimiento funcional. Síndrome del intestino irritable. Calidad de vida. Trastorno funcional gastrointestinal. Roma IV. SF-36.

### INTRODUCCIÓN

El EC es un trastorno funcional gastrointestinal caracterizado por evacuaciones aumentadas de consistencia, con frecuencia disminuida, esfuerzo excesivo o sensación de evacuación incompleta. La duración del EC es mayor de cuatro semanas o, de acuerdo a los criterios diagnósticos, mayor de tres meses<sup>1</sup>. Los pacientes con EC no presentan dolor abdominal, por lo que no cumplen criterios para el síndrome del intestino irritable (SII); en algunos casos el dolor abdominal y/o la distensión abdominal pueden estar presentes, pero no son los síntomas predominantes.

Aunque los síntomas asociados con el EC por lo general son intermitentes y leves, pueden ser crónicos, difíciles de tratar y debilitantes<sup>2</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL Y EN MÉXICO DEL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

El EC es un padecimiento que se presenta con mayor frecuencia en las mujeres, en la población geriátrica y en

personas con nivel socioeconómico bajo<sup>3</sup>; además, afecta a la calidad de vida de los pacientes que lo sufren siendo equiparable a aquéllos que padecen alguna enfermedad crónica orgánica<sup>4</sup>. La mayor parte de los pacientes con EC son atendidos en el primer nivel de atención y son referidos a un segundo nivel cuando presentan manifestaciones de alarma como pérdida de peso o cuando existe una falta de respuesta a los cambios en el estilo de vida y al tratamiento médico. Las prevalencias en forma global varían desde el 0.7 hasta el 81%<sup>5</sup>, pero en general se encuentran entre el 9 y el 20% de acuerdo a las áreas geográficas<sup>6</sup>. Dependiendo del país de origen, el 25-60% de los pacientes con trastornos de la defecación acuden a un primer nivel de atención, lo que implica gastos elevados en cuanto a servicios de salud<sup>7</sup>.

Para realizar el diagnóstico de los distintos trastornos intestinales funcionales, un grupo de expertos desarrolló los criterios de Roma, que se han utilizado desde 1989. Los criterios se han actualizado a la par de los avances científicos, y los que se han publicado recientemente son los criterios de Roma IV, presentados en 2016. Los criterios de Roma IV para el EC se enfocan en diferentes síntomas como la presencia de esfuerzo excesivo, heces de

consistencia dura o en escíbalos, sensación de evacuación incompleta o sensación de obstrucción anorrectal<sup>8</sup>.

Sin embargo, no todos los pacientes que refieren síntomas de estreñimiento cumplen los criterios diagnósticos de Roma; además los síntomas que tienen impacto en su vida cotidiana pueden estar presentes. El traslape de trastornos intestinales y el diagnóstico incierto pueden llevar a la utilización de pruebas diagnósticas adicionales y al aumento en el costo de los tratamientos combinados<sup>9</sup>.

Por lo general, la población tiene conceptos de estreñimiento distintos a los utilizados por los médicos, y este concepto puede variar de persona a persona de acuerdo al nivel socioeconómico y de educación<sup>10</sup>. Éste es el motivo por el cual se han realizado diversos estudios a nivel mundial para conocer la percepción de la gente sobre el estreñimiento. En España, se realizó una encuesta a trabajadores asintomáticos, en la que el promedio de evacuaciones por semana fue de  $7.1 \pm 3.3$ . El 62.4% de los encuestados refirieron tener entre 5 y 8 evacuaciones por semana y el 36% mencionaron pujo excesivo durante las evacuaciones en el 25% de las ocasiones<sup>11</sup>.

Por otro lado, en diversos estudios se ha examinado el costo que implica la atención médica en los pacientes con estreñimiento. En una revisión sistemática, se estima que el costo de los tratamientos no farmacológicos, en países europeos, es de 75,000 € al año en comparación con el uso de laxantes, que es de 60,000 € al año. Con respecto al uso de procinéticos, como la pivaloprida, el costo por paciente fue de 9,015 € en los Países Bajos<sup>12</sup>. En pacientes con diagnóstico reciente de EC, los costos en el primer año fueron de  $310 \pm 845$  € y consistieron en laxantes (45%) y atención médica (26%), así como tratamiento de las comorbilidades relacionadas con el estreñimiento (29%). Los costos fueron mayores en aquéllos que presentaron síntomas persistentes ( $367 \pm 882$  €) que en aquellos pacientes con síntomas episódicos ( $292 \pm 808$  €) y síntomas no recurrentes ( $263 \pm 613$  €) ( $p < 0.01$ ). El género masculino se asoció con costos mayores, mientras que los pacientes de edad avanzada, la diabetes *mellitus* (DM) y el uso de opioides se asociaron con costos menores<sup>13</sup>.

Existen diferencias en los factores demográficos, el diseño de los estudios y la prevalencia reportada de los mismos, así como en los criterios de EC que se utilizan, por lo que la variabilidad de la prevalencia difiere en muchos de ellos. En Australia, se realizó un estudio utilizando los criterios de Roma III para el EC en el que participaron sujetos mayores de 18 años a los que se les aplicó una encuesta vía internet; se encontró una prevalencia del 24%<sup>14</sup>. En Italia, se realizó un seguimiento durante 15 años de pacientes que acudieron al Servicio de Coloproctología en un tercer nivel de atención; se utilizaron los criterios de

Roma III para el EC y se encontró una prevalencia del 8.8% (el 76% de los pacientes con EC fueron mujeres)<sup>15</sup>. En un estudio realizado en Bélgica en población abierta, cuyo objetivo era determinar la presencia de estreñimiento y su impacto económico, en presencia o ausencia de dolor abdominal, el 21.4% de los participantes reportaron estreñimiento en los últimos 12 meses y cerca del 40% de ellos refirieron padecer dolor abdominal<sup>16</sup>.

En un metaanálisis en el que se incluyeron 45 estudios se encontró una prevalencia global de EC del 14%<sup>17</sup>. Con respecto al género, la mayoría de los trastornos gastrointestinales, incluyendo el SII, son más frecuentes en las mujeres<sup>18</sup>, incluyendo el EC. El metaanálisis indicó que la prevalencia de EC en las mujeres fue el doble que en los hombres. Además, se ha identificado el nivel socioeconómico bajo como un factor de riesgo para padecer EC. Se ha identificado un aumento discreto en la prevalencia de EC en los pacientes con bajo nivel socioeconómico en comparación con los que tienen un nivel socioeconómico de medio a alto<sup>19</sup>.

En una revisión sistemática y metaanálisis en que se incluyeron 100 estudios de Norteamérica, Centroamérica, Sudamérica, Europa, Asia y Australia, la prevalencia global de EC más baja se reportó en Asia (11%) y la más alta en Sudamérica (18%). Respecto a los criterios utilizados para el diagnóstico, la prevalencia de EC usando los criterios de Roma II fue del 11% y usando los criterios de Roma III, del 6.8%. En un estudio que se realizó específicamente en países de Latinoamérica, se encontró una prevalencia del 21.7% en Colombia, del 16.7% en Brasil y del 14.2% en Argentina<sup>20</sup> (Tabla 1). Con base en los años, los estudios realizados entre 1981 y 1990 mostraron una prevalencia del 11%, a diferencia de aquéllos que se realizaron entre los años 1991 y 2000 y de 2001 a 2010, en los que se reportó una prevalencia del 15%. En cuanto a la prevalencia del EC en los diferentes grupos de edad, no se encuentran diferencias entre las distintas poblaciones. La prevalencia reportada de EC en el género femenino en comparación con los hombres es del 17.4 versus 9.2%, respectivamente. En pacientes con SII, la *odds ratio* (OR) para el EC fue del 7.98%<sup>10</sup>. En una revisión sistemática de estudios realizados en Europa y Oceanía, se concluye que el género femenino constituye un factor de riesgo con una relación mujer:hombre de 1.78:1<sup>5</sup>. En un estudio realizado en Finlandia se encontró que la prevalencia de estreñimiento en aquéllos que se encontraban en un hospital fue del 79%; la de los que se hallaban en un asilo, del 59%; la de los que estaban en hospitales de día, del 29%; la de los mayores de 74 años que estaban en casa, del 38%, y la de las personas de entre 41 y 50 años de edad que estaban en casa, del 12%. La edad y la actividad física también fueron factores importantes; el

**Tabla 1. Prevalencia por regiones del mundo**

	Número de estudios	n	Prevalencia	IC 95%
Total de estudios	41	261,040	14	12-17
Norteamérica	10	105,634	14	9-20
Norte de Europa	14	88,615	16	10-24
Sur de Europa	3	3,349	16	7-27
Medio Oriente	2	18,887	14	2-36
Sureste de Asia	11	17,699	11	7-15
Sudamérica	4	7,259	18	15-22
Australia	5	14,016	13	5-27

*Adaptado de Suares, et al.<sup>17</sup>.*

**Tabla 2. Prevalencia por grupos de edad**

Edad (años)	n	Prevalencia (IC 95%)	Razón de momios (IC 95%)
< 29	7,153	12 (10-14)	1.0
30-44	7,092	15 (12-19)	1.2 (1.09-1.58)
45-59	5,014	16 (11-21)	1.31 (1.09-1.58)
> 60	3,443	17 (13-22)	1.41 (1.11-1.7)

*Adaptado de Suares, et al.<sup>17</sup>.*

riesgo relativo (RR) en aquéllos de entre 75 y 84 años de edad que padecían estreñimiento fue de 2.9, de 4.9 en los mayores de 84 años, de 1.7 en quienes caminaban menos de medio kilómetro al día, de 3.4 para quienes caminaban con asistencia, de 6.9 para los que utilizaban silla de ruedas y de 15.9 para quienes se encontraban postrados en cama<sup>21</sup>. En otro estudio poblacional, se reportó que la incidencia acumulada de EC es mayor en la edad geriátrica (20%) que en los más jóvenes<sup>22</sup>. En otro estudio en el cual se estudió la prevalencia de acuerdo a la edad, en una revisión amplia de artículos internacionales, se concluye que la edad es un factor de riesgo para el EC<sup>17</sup> (Tabla 2). Por otro lado, en un estudio de cohorte prospectivo, se evaluaron otros factores asociados con EC persistente o no persistente en un periodo de 20 años y se encontraron que los puntajes altos en somatización de síntomas (OR: 2.1) y las visitas frecuentes al médico (OR: 2.0) se asociaron significativamente con EC persistente, en comparación con los sujetos sin síntomas de estreñimiento<sup>23</sup>.

Además de los factores previamente mencionados, la evaluación de la calidad de vida y los efectos en los pacientes con EC son de suma importancia, ya que este padecimiento contribuye al deterioro en las actividades laborales, sociales y en el entorno familiar del que padece este trastorno. En un estudio canadiense, en el que se utilizaron los criterios de Roma II, se aplicó el cuestionario SF-36 en pacientes con estreñimiento y se encontró una disminución en los puntajes de bienestar físico y mental

de los sujetos con estreñimiento en comparación con los sujetos sanos<sup>24</sup>. En un estudio realizado en EE.UU., se evaluó la asociación entre los trastornos funcionales gastrointestinales y la sobrevida de los que los padecen. Se analizaron cerca de 4,000 sujetos, el 16% de ellos tenían EC. En este caso, el EC se asoció con peor sobrevida (RR: 1.23; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.07-1.42)<sup>25</sup>. En una revisión sistemática, se evaluaron varios estudios en población adulta y pediátrica. Utilizando el cuestionario SF-36 se encontró una calificación promedio de 47.5 en la escala física de catastrofización del dolor (PCS) y de 45.8 en la escala mental (MCS), en comparación con los sujetos sanos (51.3 y 48.8, respectivamente). Las calificaciones en los estudios en la comunidad muestran que la calidad de vida es similar a la de los pacientes que padecen colitis ulcerosa, alergias crónicas, DM y dermatitis<sup>26</sup>.

En cuanto al uso de laxantes, se han realizado diversos estudios a nivel internacional, entre ellos uno en latinoamérica en el que participaron 6,000 sujetos, de los cuáles entre el 23% y el 33% utilizan laxantes con frecuencia. Por otro lado, en un estudio sueco que incluyó 2,000 individuos se reportó que el 22% de las mujeres y el 10% de los hombres en edad geriátrica utilizaban laxantes<sup>27</sup>.

Además de los costos en la atención médica y los tratamientos, el EC produce pérdidas importantes en cuanto a productividad y actividades recreativas. En EE.UU., se estima un ausentismo laboral de 4 días/año, lo cual equivale a 13.7 millones de días de actividad laboral, con costos promedio por paciente de alrededor de US\$ 10,000<sup>26</sup>.



En México, se han realizado varios estudios epidemiológicos en los que se ha evaluado la prevalencia de EC en varios estados de la República. En un estudio en población abierta en Tlaxcala, se evaluó a 500 sujetos, a los cuales se les aplicó el cuestionario modular Roma II, y se encontró que el 7.4% de los sujetos encuestados cumplían criterios de estreñimiento funcional; el 9.2% fueron mujeres y el 4.9%, hombres<sup>28</sup>. En un estudio transversal y prolectivo realizado en seis ciudades del país se aplicó el cuestionario Roma III a cerca de 1,000 sujetos en población abierta. La mediana de las evacuaciones fue de dos al día y la mediana de la escala de Bristol, de 3-4 (promedio: 3.4). De acuerdo a los criterios de Roma III, el 20% de los encuestados padecían estreñimiento funcional<sup>29</sup>. En otro estudio, en el que se utilizó el cuestionario modular Roma II, se encontró una prevalencia de estreñimiento en hombres del 14.7% y en mujeres del 21.4%. En el 3.1% se pudo establecer la sospecha de disinerxia del piso pélvico<sup>30</sup>. Por último, en un metaanálisis en el que se analizaron los estudios mexicanos mencionados previamente la prevalencia estimada de estreñimiento en México fue del 14.4% (IC 95%: 12.6-16.6)<sup>31</sup>.

Recientemente se ha publicado un estudio realizado en México, en población abierta, en el cual se aplicó una encuesta a través de una página web, donde se evaluó a cerca de 4,000 sujetos en todas las regiones del país. Utilizando los criterios sugeridos por Roma III, el 22.3% de los encuestados presentaron estreñimiento funcional. La relación mujer:hombre 1.78:1, siendo más prevalente en las regiones con más alto nivel económico ( $p = 0.0001$ ). Las amas de casa fueron el grupo en el que hubo más prevalencia de estreñimiento funcional en comparación con los controles ( $p < 0.001$ ). El nivel de estudios también fue una variable a evaluar, y se encontró que la población con un nivel de estudios hasta secundaria o menor tenía mayor prevalencia de estreñimiento (13.1%) que los controles (6.9%) ( $p < 0.001$ ). En la evaluación de la calidad de vida, los individuos con estreñimiento funcional presentaron puntajes más bajos que los sujetos sanos ( $p < 0.05$ ) en la escala global, de actividades diarias, el vestido, la dieta y psicológicas<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONES

El EC es un padecimiento con gran prevalencia a nivel mundial, cifra que puede variar según los criterios que se utilicen para su diagnóstico. Otro factor que influye en las variaciones de su prevalencia en las distintas regiones es que los pacientes y los médicos difieren en cuanto a los criterios de EC, así como los diferentes métodos para

la realización de los estudios. La prevalencia global es del 12-17%<sup>17</sup>. El género más afectado es el femenino (relación mujer:hombre 1.2:1), posiblemente porque este grupo busca atención médica con mayor frecuencia que los hombres. Los pacientes que padecen EC presentan un deterioro en su calidad de vida, tanto en la escala de relaciones sociales como en el entorno laboral, por lo que se presentan pérdidas económicas muy importantes. En México, en el estudio más reciente, la prevalencia reportada fue del 22.3%. La mayor prevalencia se presentó en las regiones en donde la población tenía mayor nivel socioeconómico. Sin lugar a dudas, la calidad de vida en los individuos afectados se ve afectada por esta situación, y esto coincide con los estudios realizados en otros países. Por otro lado, el 25% de los individuos presentan síntomas de estreñimiento, pero no cumplen los criterios de estreñimiento funcional con la clasificación actual (Roma IV).

El EC es un trastorno gastrointestinal muy frecuente en México y a nivel mundial, y esto genera una gran demanda de atención en salud y una afectación de la calidad de vida de los sujetos que lo padecen.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los doctores Miguel Ángel Valdovinos, Enrique Coss Adame, Octavio Gómez Escudero y Jesús Kazuo Yamamoto la invitación a participar en esta gran obra, que seguramente será de mucha utilidad para todos aquéllos que la consulten y sobre todo servirá para la mejor atención de todos sus pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, et al. Chronic Constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095.
2. Lembo A, Camilleri M. Chronic Constipation. *N Engl J Med*. 2003;349:1360-8.
3. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1569-80.
4. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, et al. The burden of chronic constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:227-36.
5. Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, et al. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:5.
6. Gaburri M, Bassotti G, Bacci G, et al. Functional gut disorders and health care seeking behavior in an Italian non-patient population. *Recent Prog Med*. 1989;80:241-4.
7. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2290-9.
8. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-407.
9. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, et al. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion? A survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):848-58.

10. Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez R, González-Gutiérrez M, et al. [What people mean by constipation? A general population based-study]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74:321-8.
11. Roig-Vila JV, García-García A, Flores-Alandi C, et al. The defecation habits in a normal working population. *Rev Esp Enferm Dig.* 1993;84:224-30.
12. Han D, Iragorri N, Clement F, et al. Cost effectiveness of treatments for chronic constipation: a systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(4):435-49.
13. Dik VK, Siersema PD, Joseph A, et al. Constipation-related direct medical costs in 16 877 patients newly diagnosed with chronic constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(11):1260-6.
14. Werth BL, Williams KA, Fisher MJ, et al. Defining constipation to estimate its prevalence in the community: results from a national survey. *BMC Gastroenterology.* 2019;19:75.
15. Travaglio E, Lemma M, Cuccia F, et al. Prevalence of constipation in a tertiary referral Italian colorectal unit. *Ann Ital Chir.* 2014;85(3):287-91.
16. Pannemans J, Van den Houde K, Fischler B, et al. Prevalence and impact of self-reported painful and non-painful constipation in the general population. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;23:e13783.
17. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1582-91;quiz 1, 92.
18. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. Characteristics of functional bowel disorder patients: a cross-sectional survey using the Rome III criteria. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:312-21.
19. Bytzer P, Howell S, Leemon M, et al. Low socioeconomic class is a risk factor for upper and lower gastrointestinal symptoms: a population based study in 15 000 Australian adults. *Gut.* 2001;49:66-72.
20. Wald A, Mueller-Lissner S, Kamm M, et al. Survey of laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia: a comparison of six countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;31:274-84.
21. Kinnunen O. Study of constipation in geriatric hospital, day hospital, old people's home and home. *Aging.* 1991;3:161-70.
22. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, et al. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988-2003. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(11-12):1521-8.
23. Choung RS, Locke III GR, Rey E, et al. Factors associated with persistent and nonpersistent chronic constipation, over 20 years. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(5):494-500.
24. Irvine EJ, Ferrazzi S, Pare P, et al. Health-related quality of life in functional GI disorders: Focus on constipation and resource utilization. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1986-93.
25. Chang JY, Locke III GR, McNally M, et al. Associations between medication use and functional gastrointestinal disorders: A population-based study. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;(5):413-9,e298.
26. Belsey J, Greenfield DC, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:938-49.
27. Walter S, Hallbook O, Gotthard R, et al. A population-based study on bowel habits in a Swedish community: prevalence of faecal incontinence and constipation. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:911-6.
28. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: A population-based study. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:606174.
29. Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez R, González-Gutiérrez M, et al. ¿Qué se entiende por estreñimiento? Un estudio en población abierta. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74:321-8.
30. Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomelí M, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis.* 2006;24:342-7.
31. Remes-Troche JM, Tamayo de la Cuesta JL, Raña-Garibay R, et al. [Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. A) Epidemiology (meta-analysis of the prevalence), pathophysiology and classification]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;2:126-32.
32. Remes-Troche JM. Síntomas gastrointestinales en México, un estudio epidemiológico SIGAME. 1.ª ed. Ciudad de México: Editorial ASECOM; 2015.

## CAPÍTULO 2

# Fisiopatología del estreñimiento crónico

Mercedes Amieva Balmori

### RESUMEN

El estreñimiento es un padecimiento frecuente, con afectación a nivel mundial, que afecta a la calidad de vida de quienes lo padecen. Se clasifica principalmente en dos tipos: primario y secundario; el estreñimiento primario a su vez se divide en estreñimiento con tránsito normal, tránsito lento y trastornos de la defecación; respecto al secundario, cuando es el reflejo de otras enfermedades, se abordará en el siguiente capítulo. Dentro de la fisiopatología se deben abordar el sistema nervioso entérico (SNE), la motilidad colónica y los tipos de movimientos colónicos, el transporte de iones y fluidos, la absorción y la secreción; hoy en día aún hay partes de esta fisiopatología que nos quedan por descubrir.

**Palabras clave:** Peristalsis. Movimientos en masa. Movimientos de gran amplitud. Retrógrados. Sistema nervioso entérico.

El estreñimiento es un padecimiento frecuente y mundial, que afecta a la calidad de vida de quienes lo padecen. Se clasifica en dos tipos: primario y secundario; en el primario existen factores intestinales, alteraciones en la propulsión y/o vaciamiento rectal, y el secundario, cuando es el reflejo de otras enfermedades, se abordará en el siguiente capítulo.

Se describen tres tipos de estreñimiento primario: tránsito normal, tránsito lento y trastornos de la evacuación, los cuales se pueden sobreponer entre sí y con otros trastornos gastrointestinales, como el síndrome del intestino irritable (SII)<sup>1</sup>.

En este capítulo abordaremos la fisiopatología del estreñimiento primario. La actividad motora que promueve el movimiento en todo el tracto digestivo es la peristalsis, la cual conlleva mecanismos coordinados de contracción y relajación de la lámina intestinal muscular, que generan un gradiente de presión que propulsa los contenidos lumenales a través del intestino. Aunque la peristalsis también se encuentra presente en el colon, en este sitio no es el mecanismo principal de propulsión, sino que son los movimientos en masa que ocurren pocas veces al día el factor más importante a nivel colónico.

Las células musculares lisas del colon son células fusiformes nucleadas, con extremos afilados. El área superficial de la membrana celular del músculo liso aumenta por las

numerosas caveolas. Cada célula muscular lisa está conectada con las células vecinas mediante uniones en hendidura que favorecen el paso de iones y pequeñas moléculas; esto permite que estas sustancias se difundan y asegura que las células se acoplen por fuerzas eléctricas entre sí. Por lo tanto, las células musculares lisas no se contraen como células individuales, sino que se contraen juntas en grandes ensamblajes coordinados, es decir, en forma de sincitio.

El músculo liso del colon muestra una actividad eléctrica oscilatoria espontánea, incluso cuando toda la actividad neural se bloquea.

El control neuronal directo de la peristalsis del colon se encuentra regulado sobre todo por el SNE. Existen descripciones desde 1899 acerca de los movimientos e inervación del intestino delgado<sup>2</sup>, en el que una estimulación local produce excitación por encima e inhibición por debajo de la zona excitada. Estos efectos son dependientes de la actividad local del sistema nervioso: los autores de esta publicación demostraron que el circuito neuronal responsable de la peristalsis es intrínseco al intestino y consiste en un extremo que se contrae y otro que se relaja.

Estos hallazgos fueron muy importantes, ya que hicieron que se considerase el SNE una división diferente del

sistema nervioso autonómico, aparte de las divisiones previas del sistema nervioso simpático y el parasimpático, y, a partir de esto, se inició la búsqueda de los elementos celulares e intercelulares responsables de la señalización, que es la que se encarga de mediar la actividad propulsiva intestinal. Aunque el SNE es capaz de expresar un repertorio diverso de patrones motores, sus funciones están moduladas por vías simpáticas, parasimpáticas y eferentes extrínsecas.

En cuanto al número de células nerviosas, el SNE es con diferencia el mayor componente del sistema nervioso autónomo, con considerablemente un mayor número de neuronas que las de las divisiones parasimpáticas y simpática combinadas. Los cuerpos de las células nerviosas del SNE están localizados en los plexos de los ganglios mientéricos (Auerbach), que se localizan entre las capas musculares longitudinal y circular de la mucosa externa, o los ganglios submucosos, que se disponen entre la muscular circular y la mucosa. El plexo submucoso se puede dividir al menos en dos redes: el plexo de Meissner, que se dispone cerca de la mucosa, y el plexo de Schabadasch, que se dispone junto al músculo circular. Dentro de los diferentes plexos y entre ellos discurren hebras internodales que contienen cientos de axones. Los troncos nerviosos más finos inervan los diferentes tejidos blanco de la pared intestinal, incluidos la capa muscular longitudinal, el músculo circular, la muscular de la mucosa, las criptas mucosas y el epitelio mucoso. Dentro de los ganglios de cada plexo se entremezclan diferentes clases funcionales de cuerpos celulares de nervios entéricos, aunque se han observado diferencias en la proporción de tipos celulares entre los plexos, por lo que el SNE tiene un grado exquisito de organización, de forma que cada célula nerviosa establece proyecciones específicas con blancos particulares.

La activación de un solo circuito peristáltico moverá el contenido luminal sólo una pequeña distancia; sin embargo, éste es recurrente a lo largo del intestino y genera una activación secuencial de superposición peristáltica, lo cual lleva a circuitos de propagación ondulada, que generan un anillo contráctil que puede conducir el contenido del lumen a largas distancias.

La peristalsis puede ser activada por estímulos químicos o mecánicos que son censados por las células enterocromafines y neuronas mecanosensoriales de los ganglios entéricos. Las células enterocromafines sintetizan y secretan serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) en respuesta al tipo de contenido luminal, es decir, nutrientes, sales biliares ácidos grasos de cadena corta y estimulación mecánica<sup>3</sup>. La 5-HT puede activar receptores serotoninérgicos en las neuronas aferentes primarias, que envían señales a través de las interneuronas a lo largo del plexo mientérico

para activar de manera selectiva neuronas motoras excitatorias y disminuir la activación de neuronas motoras inhibitorias. Las proyecciones de las interneuronas son más largas que las de las neuronas motoras, lo que parece indicar que son las responsables del circuito del reflejo peristáltico a lo largo del intestino<sup>4</sup>. Las neuronas motoras excitatorias generan la contracción de las células del músculo liso liberando acetilcolina y las neuronas motoras inhibitorias generan una relajación de las células del músculo liso a través de la vía purinérgica adenosin trifosfato (ATP) y nitrérgica (óxido nítrico).

Las células intersticiales median las señales excitatorias e inhibitorias en el SNE. Existen dos tipos de células intersticiales: las células intersticiales de Cajal (CIC) y las del factor de crecimiento con receptor  $\alpha$  positivo derivadas de plaquetas, que contribuyen a las redes de las células del músculo liso<sup>5</sup>. Las CIC ejercen al menos dos funciones importantes en el control de la motilidad digestiva: el control de la actividad miogénica y la mediación o amplificación de los efectos de las motoneuronas del aparato muscular liso. Las CIC no son de origen neural y derivan de progenitores comunes de las células musculares lisas. En el colon humano se reconocen tres tipos, que se nombran en función de su localización: CIC del plano del plexo mientérico (CIC<sub>MY</sub>), CIC cercanas al plexo submucoso (CIC<sub>SM</sub>) y CIC intramusculares localizadas entre las capas musculares circular y longitudinal. Las CIC<sub>MY</sub> y las CIC<sub>SM</sub> forman red extensas a lo largo del colon y se acoplan entre sí por fuerzas eléctricas y a las capas del músculo liso mediante las uniones en hendidura<sup>6</sup>.

Las CIC que también funcionan como el marcapaso que inicia los potenciales de acción de las ondas lentas en el músculo liso del tracto digestivo reciben a su vez estímulos colinérgicos de neuronas motoras excitatorias y estímulos inhibitorios de neuronas motoras nitrérgicas. Los estímulos excitatorios e inhibitorios llevan a un incremento en la frecuencia y una disminución en la amplitud de los potenciales de las ondas lentas, lo que genera un aumento y disminución del tono del músculo liso. La activación de receptores purinérgicos en las células del factor de crecimiento con receptor  $\alpha$  positivo derivadas de plaquetas genera la hiperpolarización de las células del músculo liso e inhibe su actividad. Las células entéricas de la glía también pueden influenciar en la actividad propulsiva del circuito de motilidad, ya que se ha observado que la supresión de éstas genera una desaceleración en la motilidad colónica; sin embargo, los mecanismos por los cuales las células de la glía influyen en la función motora aún no están del todo dilucidados<sup>7</sup>.

Existe también la regulación mediada por señales externas: el SNE se ve influenciado por estímulos extrínsecos

simpáticos y parasimpáticos<sup>8</sup>. La noradrenalina es liberada por las proyecciones simpáticas posganglionares de los ganglios paravertebrales, actúa sobre los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos presinápticos, en las terminales nerviosas mientéricas, y provoca una inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores disminuyendo la actividad propulsiva<sup>9</sup>. La influencia simpática del plexo mientérico puede ser mediada localmente por el intestino, a través de los ganglios prevertebrales. Estos reflejos intestinales tienen proyecciones que salen del intestino hacia los ganglios prevertebrales y reflejos convencionales del SNC que involucran neuronas preganglionares a los ganglios prevertebrales. Los mecanismos por los cuales estas proyecciones parasimpáticas eferentes afectan a la motilidad no están del todo claros; sin embargo, los impulsos parasimpáticos en el colon tienen un efecto procinético en la motilidad del colon y representan la vía neural primaria por la cual el SNC impulsa el proceso de la defecación<sup>10</sup>.

Los movimientos colónicos de propulsión son varios, pero los más estudiados son los movimientos en masa y la propulsión retrógrada. Los movimientos en masa son los que generan la propulsión del colon en gran medida; consisten en la inhibición de la segmentación haustral y contracciones de la pared intestinal. Largas contracciones de las células del músculo liso colónico generan un incremento en la presión luminal provocando contracciones de propagación de gran amplitud. Éstos son los patrones motores primarios asociados con los movimientos de masa. La neurofisiología de este mecanismo de contracción de alta amplitud tampoco se entiende del todo, pero se han observado estas contracciones después de la ingesta de una comida con alto contenido calórico, al despertar y en respuesta a la estimulación química, como por ejemplo con el laxante bisacodilo<sup>11</sup>. Estas contracciones de gran amplitud están asociadas con el movimiento del contenido luminal y con la defecación, ya que se propagan del ciego hasta el recto; en estudios de imagen se ha observado que se puede eliminar más del 50% del contenido del colon durante una defecación<sup>12</sup>.

El contenido colónico también se mueve en dirección reversa; este movimiento se llama propulsión retrógrada y va en sentido contrario al ano. Estos movimientos se han observado al insertar bismuto a nivel rectal y ver su movimiento hacia el colon transversal y en algunos casos hasta el ciego.

Esta propulsión retrógrada puede ocurrir después de una comida o cuando los individuos retienen o posponen una evacuación<sup>13</sup>. Estudios realizados con magnetos ingeridos muestran que la propulsión retrógrada ocurre en todas las partes del colon<sup>14</sup>. El efecto mecánico de estos movimientos se encuentra en estudio, pero se ha observado que la mayoría de las contracciones en el colon

descendente están asociadas al reflujo del colon transversal y que a su vez existe un reflujo del contenido luminal<sup>15</sup>.

Con el advenimiento de la manometría colónica de alta resolución, que evalúa los cambios de presión por las contracciones colónicas, se ha demostrado que este ciclo motor retrógrado se origina en la unión rectosigmoidea; este patrón incrementa después de la ingesta de alimentos, puede iniciarse al llegar gas o materia fecal al colon superior y puede servir como un mecanismo de freno para prevenir un llenado rectal importante<sup>16</sup>. A mayor frecuencia de actividad fásica retrógrada del colon sigmoide, mucho menor número de episodios de defecación. Al contrario de lo observado, en pacientes con diarrea funcional estas ondas retrógradas casi no están presentes, lo que se asocia a un rápido transporte del contenido luminal a la región rectosigmoidea<sup>17</sup>.

Existen otros mecanismos de propulsión colónica. En estudios con centellografía utilizando isótopos para medir el tiempo de tránsito colónico y manometría colónica se ha visto que la mayoría de los eventos propulsivos ocurren en ausencia de contracciones que propagan el movimiento, lo que sugiere que estos eventos de movimiento están asociados a patrones motores, que no afectan a la presión intraluminal<sup>18</sup>. Además de estos factores, también existen el acortamiento del músculo longitudinal y las contracciones del músculo circular que no ocluyen el lumen y alteraciones o cambios en ciertas regiones del tono de la pared intestinal<sup>19</sup>.

Dentro del tránsito intestinal es importante el transporte de iones y fluidos; aunque no son los principales factores dentro de la fisiopatología del estreñimiento, son cruciales en el tratamiento. Todos los días entran en el colon 1,200-1,500 ml de efluente ileal y finalmente se excretan en las heces 200-400 ml. La capacidad del colon para ir absorbiendo líquidos y deshidratando heces depende de la función de la barrera epitelial para evitar la difusión de solutos y electrolitos. Una vez que han sido absorbidos por el epitelio, en un día en promedio ingresan 9 l de fluido al tracto gastrointestinal, y de éstos sólo 1 l llega al colon; la excreción de heces constituye una pérdida de 0.2 l al día aproximadamente. El colon tiene una gran capacidad y reserva funcional, y puede absorber hasta cuatro veces más del volumen habitual, hasta 0.8 l al día, siempre y cuando el tránsito no sea muy rápido, para que el colon pueda ir absorbiendo<sup>20</sup>, por lo que éste puede compensar de manera parcial el exceso de suministro de líquidos secundarios a trastornos de malabsorción intestinal o trastornos secretorios, y a su vez cuanto mayor tiempo pase la materia fecal en el colon, más líquido se va perdiendo y más se deshidrata. Los laxantes que favorecen la secreción pueden inducir una secreción suficiente en el intestino delgado aumentando la cantidad de

líquidos que llega a nivel colónico, cambiando la consistencia de las heces y acelerando el tránsito colónico. Por otro lado, los laxantes osmóticos generan un gradiente osmótico que arrastra agua hacia el lumen intestinal<sup>21</sup>.

El colon mezcla su contenido para facilitar el intercambio transmural de agua y electrólitos y almacena las heces por periodos prolongados. El proceso de mezcla implica movimientos rítmicos hacia adelante y hacia atrás, junto con movimientos escalonados del contenido, lo que da lugar a un flujo neto arboreal de una media de 1 cm por hora.

El principal mecanismo asociado con los fluidos y el flujo de iones es la absorción de NaCl (secreción de Cl<sup>-</sup> y absorción de Na<sup>+</sup>)<sup>22</sup>. La absorción acoplada al NaCl se da predominantemente en el intestino delgado y el grueso e implica la presencia de transportadores expresados en la membrana apical de las células de la superficie epitelial. Estos transportadores incluyen Na<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> e intercambiadores de aniones, incluyendo el del Cl<sup>-</sup>; a través de estos transportadores el Na<sup>+</sup> y el Cl<sup>-</sup> entran al citosol celular y pueden ser exportados a través de la membrana basolateral vía la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenosina trifosfatasa (ATPasa) y el cotransportador de K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>. En general, las hormonas que incrementan los niveles intracelulares de adenosin mono fosfato (AMP) cíclico, como el péptido intestinal vasoactivo y la 5-HT, reducen la actividad del transportador, mientras que la actividad de éste es incrementada por agentes que inducen una señalización dependiente de la tirosina-cinasa como el factor de crecimiento epidérmico<sup>23</sup>.

La absorción electrogénica del Na<sup>+</sup>, es decir, a través de bombas iónicas que generan una diferencia de potencial o de carga eléctrica entre ambos lados de la membrana celular, ocurre en la membrana apical a través de los canales heterotriméticos epiteliales del sodio y se compensa con la exportación del Na<sup>+</sup> a través de la membrana basolateral por la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa. La absorción de Na<sup>+</sup> se define como una corriente iónica sin una pérdida equivalente de cationes de la célula. Estos mecanismos se dan principalmente en el colon distal y producen Na<sup>+</sup>, que es absorbido de manera adicional sin la absorción concomitante de Cl<sup>-</sup>. La apertura de estos canales heterotriméticos epiteliales de sodio es estimulada por agentes neurohumorales que elevan el AMP cíclico y es inhibida por el aumento de calcio en el citoplasma. También se puede regular crónicamente por otras hormonas, en específico la aldosterona, que aumenta en respuesta a una dieta baja en sal, angiotensina o glucocorticoides. Los canales de Na<sup>+</sup> que no son heterotriméticos también contribuyen a la absorción de sodio en el colon<sup>24</sup>.

La secreción de cloro es llevada a cabo por la secreción activa de iones de Cl<sup>-</sup>, a través de la cripta de las células epiteliales, por los canales Ca<sup>2+</sup> activados por los

canales de cloro y el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Esto implica la absorción de cloro a través de la membrana basolateral vía Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> con su cotransportador (NKCC1/SLC12A2), con extrusión del sodio y reciclando K<sup>+</sup> a través de la membrana basolateral por el AMP cíclico o canales activados de Ca<sup>2+</sup><sup>25</sup>. El GMP cíclico activa al CFTR como agente prosecretor y se ha utilizado en el tratamiento del estreñimiento.

Previamente la defecación se entendía como una función anorrectal exclusiva, pero con la manometría colónica se ha observado que existe una fase preparatoria a la defecación, que comienza 1 h antes de la expulsión de las heces. En esta fase predefecatoria se produce un característico aumento progresivo de la frecuencia de las secuencias de onda de presión viajeras. Estas secuencias comienzan primero en la porción proximal del colon y cada secuencia sucesiva se origina ligeramente más distal que la precedente; además, no desencadenan una sensibilidad consciente. Por el contrario, en los 15 min que preceden a la defecación se produce un incremento importante en la frecuencia de las ondas en la porción distal del colon, pero en esta fase cada secuencia viajera sucesiva se origina en una zona proximal a la precedente. Estas secuencias finales proporcionan fuerza para llenar y distender el recto, lo que activa mecanorreceptores aferentes espinales sacros de umbral bajo especializados que dan paso a la urgencia defecatoria, originando la fase expulsiva, en la que entra en juego el anorrecto<sup>26</sup>.

Dentro de la fisiopatología del estreñimiento crónico (EC), debemos hablar de la disfunción rectal, en específico a nivel sensorial y motor. Aunque parte de esto se va a abordar en el capítulo de estreñimiento y defecación disinérgica, la evidencia señala que la mayoría de los pacientes que sufren EC tienen alteraciones en la sensibilidad, la motilidad y los componentes biomecánicos. Dentro de estas alteraciones se encuentran la hiposensibilidad rectal, la alteración en la actividad del reflejo rectoanal, el incremento en la capacidad rectal y la disfunción motora<sup>27</sup>.

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con estreñimiento tendrán una alteración en la sensibilidad secundaria a un desorden en la vía aferente<sup>28</sup>. En población mexicana, en un estudio realizado por nuestro grupo<sup>29</sup> que evaluó a 31 pacientes con EC funcional, se observó que el 77% tenían hiposensibilidad y el 25%, una capacidad rectal disminuida, así como mayor distensibilidad que los pacientes con incontinencia y proctalgia.

La mayoría de los pacientes con estreñimiento no tendrán estreñimiento de tránsito lento ni trastornos de la evacuación, y se clasificarán en el grupo de estreñimiento



de tránsito normal; cuando además hay presencia de dolor, se cataloga como SII.

## CONCLUSIONES

Como hemos podido observar a lo largo del capítulo, para que exista una actividad colónica normal intervienen muchos factores con estructuras e interacciones complejas, por lo que alguna alteración en este proceso puede llevar a una alteración y derivar en estreñimiento. En el momento de evaluar a un paciente es importante tener en cuenta los factores que intervienen en la fisiopatología, como el SNE, la motilidad colónica, el transporte de iones y fluidos, la absorción y la secreción.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Camilleri C, Ford AC, Mawe GM, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095.
2. Bayliss WM, Starling EH. The movements and innervation of the small intestine. *J Physiol*. 1899;24:99-143.
3. Reigstad CS, Reigstad CS, Salmonson CE, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*. 2015;29:1395-403.
4. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:473-86.
5. Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev*. 2014;94:859-907.
6. Cook IJ, Brookes SJ. Funciones sensitiva y motora del colon y alteraciones. En: *Sleisenger & Fordtram. Enfermedades digestivas y hepáticas*. 8.ª ed. Madrid: Elsevier; 2008. p. 2111-25.
7. McClain JL, Grubišić V, Fried D, et al. Ca<sup>2+</sup> responses in enteric glia are mediated by connexin 43 hemichannels and modulate colonic transit in mice. *Gastroenterol*. 2014;146:497-507.
8. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, et al. The enteric nervous system and GI innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:39-71.
9. LePard KJ, Ren J, Galligan JJ. Presynaptic modulation of cholinergic and non-cholinergic fast synaptic transmission in the myenteric plexus of guinea pig ileum. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:355-64.
10. De Groat WC, Krier J. The sacral parasympathetic reflex pathway regulating colonic motility and defecation in the cat. *J Physiol*. 1978;276:481-500.
11. De Schryver AM, Samsom M, Smout AL. Effects of a meal and bisacodyl on colonic motility in healthy volunteers and patients with slow-transit constipation. *Dig Dis Sci*. 2000;48:1206-12.
12. Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, et al. Ambulatory 24 h colonic manometry in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280:G629-39.
13. Ritchie JA. Colonic motor activity and bowel function. I. Normal movement of contents. *Gut*. 1968;9:442-56.
14. Hiroz P, Schlageter V, Givel JC, et al. Colonic movements in healthy subjects as monitored by a Magnet Tracking System. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:838-e857.
15. Dinning PG, Szczesniak MM, Cook IJ. Proximal colonic propagating pressure waves sequences and their relationship with movements of content in the proximal human colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:512-20.
16. Dinning PG, Wiklendt L, Maslen L, et al. Quantification of in vivo colonic motor patterns in healthy humans before and after a meal revealed by high-resolution fiber-optic manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1443-57.
17. Bazzocchi G, Ellis J, Villanueva-Meyer J, et al. Effect of eating on colonic motility and transit in patients with functional diarrhea: simultaneous scintigraphic and manometric evaluation. *Gastroenterol*. 1991;101:1298-306.
18. Dinning PG, Szczesniak MM, Cook IJ. Proximal colonic propagating pressure waves sequences and their relationship with movements of content in the proximal human colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:512-20.
19. Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J. Altered Periodic Rectal Motor Activity (PRMA): a mechanism for slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2002;13:591-8.
20. Hammer J, Phillip SF. Fluid loading of the human colon: effects on segmental transit and stool composition. *Gastroenterol*. 1993;105:988-98.
21. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effect of a chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory and motor functions in healthy humans. *Am J Physiol*. 2006;290:942-7.
22. Barrett KE. Endogenous and exogenous control of gastrointestinal epithelial function: building on the legacy of Bayliss and Starling. *J Physiol*. 2017;595:423-32.
23. Zachos NC, Tse M, Donowitz M. Molecular physiology of intestinal Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:441-3.
24. Malsure S, Wang Q, Charles RP, et al. Colon-specific deletion of epithelial sodium channel causes sodium loss and aldosterone resistance. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1453-64.
25. Sellin JH, De Soignie R. Ion transport in human colon in vitro. *Gastroenterol*. 1987;93:441-8.
26. Bampton PA, Dinning PG, Kennedy MI, et al. Spatial and temporal organization of pressure patterns throughout the unprepared colon during spontaneous defecation. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1027.
27. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation. *Medicine*. 2018;97:20.
28. Scott SM, van den Berg MM, Benninga MA. Rectal sensorimotor dysfunction in constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:103-18.
29. Morel-Cerda EC, García-Zermeño KR, Aquino-Ruiz CA, et al. Sensibilidad y capacidad rectal en pacientes con trastornos anorrectales. Un estudio utilizando un novedoso baróstato ambulatorio de distensiones rápidas. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(Suppl 2):99-144.



## CAPÍTULO 3

# Estreñimiento secundario: ¿cuáles son sus causas?

Alicia Sofía Villar Chávez

### RESUMEN

El estreñimiento se clasifica como secundario cuando se atribuye a causas mecánicas, farmacológicas, endocrino-lógicas, metabólicas, neurológicas, miogénicas, neuropatías entéricas o anorrectales, entre otras. Una vez descartadas una o más de estas etiologías, podemos clasificar el estreñimiento como primario. Debemos tomar en cuenta que podemos estar ante un caso de exacerbación del estreñimiento o sobreposición, ya que dentro del abordaje es importante diferenciar a aquel paciente que ha experimentado cambios en los hábitos intestinales de reciente inicio en cualquiera de los siguientes casos: disminución en la frecuencia o consistencia de las heces, esfuerzo o sensación de evacuación incompleta, y si este conjunto de síntomas ha empezado, por ejemplo, con la toma de medicamentos (diagnóstico de estreñimiento secundario a fármacos); por otro lado, si el paciente ya tiene diagnóstico de estreñimiento crónico (EC), probablemente sea una exacerbación asociada a la ingesta de medicamentos o alguna causa multifactorial dependiendo del contexto clínico del paciente, recordando que el cambio de hábito intestinal reciente en pacientes > 50 años es una indicación para la realización de una colonoscopia en la búsqueda de etiología tumoral<sup>1</sup>.

**Palabras clave:** Estreñimiento secundario. Fármacos. Opioides. Neurológico. Metabólico.

### INTRODUCCIÓN

El estreñimiento se refiere a uno o más de los siguientes síntomas: evacuaciones duras o en escóbalos, poco frecuentes (< 3 por semana), difíciles de expulsar y/o síntomas que incluyen la sensación de evacuación incompleta, la sensación de bloqueo anal en el momento de la evacuación o la asistencia con maniobras digitales para lograr la evacuación. Según el tiempo de evolución puede ser agudo (< 1 semana) o crónico (> 3 meses)<sup>1</sup>. Las principales causas de EC se deben a una alteración primaria (se denominará EC primario, idiopático o funcional [EF]), por alteraciones en el tránsito colónico (TC), por una inadecuada coordinación y falta de relajación de los músculos del piso pélvico durante la evacuación (defecación disinérgica [DD]), por una baja ingesta de fibra o por una vida sedentaria. Las causas del estreñimiento secundario pueden ser multifactoriales, ocasionadas principalmente por fármacos, alteraciones metabólicas, neurológicas,

trastornos de la alimentación o lesiones estructurales, entre otras (Tabla 1). Por lo tanto, una buena semiología y exploración física es la clave para identificar la etiología del estreñimiento<sup>1,2</sup>, y destacaremos a lo largo del capítulo las principales causas secundarias.

### ESTREÑIMIENTO SECUNDARIO A FÁRMACOS

Entre los múltiples efectos adversos de algunos fármacos uno de los principales a tomar en cuenta es el estreñimiento, sobre todo en el paciente con un diagnóstico reciente de este trastorno gastrointestinal (GI), y si es posible hay que eliminar el agente agresor o dar un tratamiento (cambios en el estilo de vida y/o laxantes) (Tabla 2)<sup>3</sup>. En relación con los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina y desipramina), antipsicóticos, antiespasmódicos, antiparkinsonianos (levodopa, biperideno y bromocriptina),

**Tabla 1. Causas de estreñimiento secundario**

<b>Medicamentos</b>
- Analgésicos (opiáceos), anticolinérgicos, antiespasmódicos, antipsicóticos, antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, antiácidos que contienen aluminio, antihipertensivos, calcioantagonistas, $\alpha$ -metildopa, suplementos de hierro y calcio, diuréticos
<b>Trastornos metabólicos</b>
- DM, hipotiroidismo, hipercalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, uremia, porfiria, intoxicación por metales pesados, panhipopituitarismo
<b>Trastornos anorrectales y colónicos</b>
- Enfermedad hemorroidal, fisura anal, diverticulitis, proctitis posradiación, neoplasias malignas
<b>Trastornos neurológicos</b>
- Esclerosis múltiple, LM, EP, enfermedad vascular cerebral
- Trastornos de la alimentación
- Bulimia-anorexia, depresión, trastornos de somatización
<b>Trastornos psiquiátricos</b>
<b>Otras</b>
- Miopatías, amiloidosis, escleroderma, trastornos cognitivos, inmovilidad prolongada

Adaptado de Remes-Troche, et al.<sup>2</sup>.

benzodiazepinas, antihistamínicos (cimetidina, ranitidina, clorfeniramina y difenhidramina) y/o anestésicos (ketamina, propofol y etomidato), la causa del estreñimiento se debe al efecto anticolinérgico que ejercen estos medicamentos por su acción antagonista sobre receptores muscarínicos (M). Cabe recordar que la acetilcolina es el principal neurotransmisor excitatorio de la porción no esfinteriana del sistema nervioso entérico (SNE) y es el responsable de la contracción muscular y, por lo tanto, del peristaltismo, así como de la secreción de agua y electrolitos. Un fármaco anticolinérgico no sólo logra este efecto al competir con el receptor M, sino que también puede lograr esta acción al interferir en la síntesis o liberación de acetilcolina. Dentro de los antipsicóticos la clozapina es el medicamento más frecuentemente asociado con estreñimiento debido a su alta afinidad por los receptores M; en un estudio que utilizó marcadores radiopacos para medir la motilidad GI, los tiempos de tránsito colónico (TTC) fueron cuatro veces más largos (104.5 h) en pacientes tratados con clozapina que en pacientes con otros antipsicóticos (olanzapina, risperidona, paliperidona, aripripazol, zuclopentixol o haloperidol) y con valores normales del TTC (23 h) ( $p < 0.0001$ )<sup>4</sup>.

Otros medicamentos que ocasionan estreñimiento son el ondansetrón, el granisetrón y el alosetrón, utilizados para la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia, por ser antagonistas de los receptores de serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) de tipo 3 (hay siete subtipos), localizados a través del sistema nervioso central, el SNE y los nervios sensitivos. El efecto (agonista) que se ejerce al estimular estos receptores de 5-HT<sub>3</sub> a

**Tabla 2. Medicamentos que ocasionan estreñimiento**

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Anticolinérgicos
- Antihistamínicos
- Antiespasmódicos
- Antipsicóticos
- Antiparkinsonianos
- Antidepresivos tricíclicos
- Anticonvulsivos
- Antiácidos que contienen aluminio
- Antihipertensivos
- Antiarrítmicos
- $\alpha$ metildopa
- Antagonistas de los receptores 5-HT tipo 3
- Atropina
- $\beta$ bloqueadores
- Bifosfonatos
- Bismuto
- Calcioantagonistas
- Diuréticos
- Hipnóticos
- Inhibidores de la monoaminoxidasa
- Litio
- Opioides
- Suplementos de hierro y calcio
- Secuestradores de sales biliares
- Simpaticomiméticos

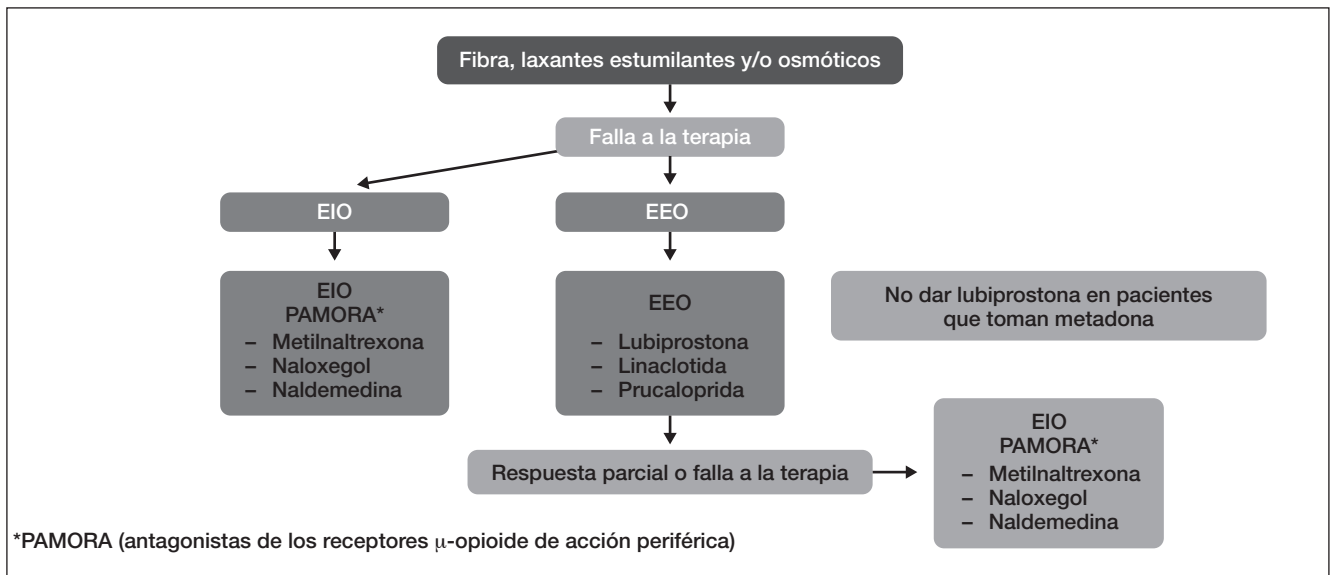
Adaptado de Ueki, et al.<sup>3</sup>.

nivel GI se debe a su acción parasimpática en las terminaciones nerviosas posganglionares del plexo mientérico, ya que estimulan la liberación de acetilcolina y, por lo tanto, aumentan la contracción del músculo liso y la secreción intestinal; por ello el efecto al antagonizar los receptores de 5-HT<sub>3</sub> provocará estreñimiento en algunos pacientes<sup>5</sup>.

Se ha establecido que el uso crónico de opioides puede causar, exacerbar o asociarse al EC; por lo tanto, el grupo de expertos de Roma IV considera que los efectos inducidos por los opioides en el tracto GI no se deben tomar como «nuevos» trastornos funcionales, sino más bien como efectos secundarios. Este grupo ahora incluye un nuevo trastorno independiente dentro de los trastornos intestinales denominado estreñimiento inducido por opioides (EIO) (Tabla 3)<sup>2,6</sup>; sin embargo, semánticamente, si queremos ser más exactos, podemos diferenciar a aquel paciente con un empeoramiento de los síntomas basales del estreñimiento, y llamarlo estreñimiento exacerbado por opioides (EEO), ya que esto sí impacta en el abordaje (mecanismo fisiopatológico) (Fig. 1) y la selección del tratamiento (Fig. 2)<sup>7</sup>. Aproximadamente el 50% de los pacientes que están tomando opioides presentarán EIO y sólo el 46% de los pacientes con tratamiento estándar como laxantes osmóticos y/o estimulantes, medidas generales como ejercicio y consumo de fibra mostrarán una mejoría clínica, por lo que en aquéllos que fallen a estas medidas en un tratamiento aproximadamente de una

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de Roma IV para el EIO**

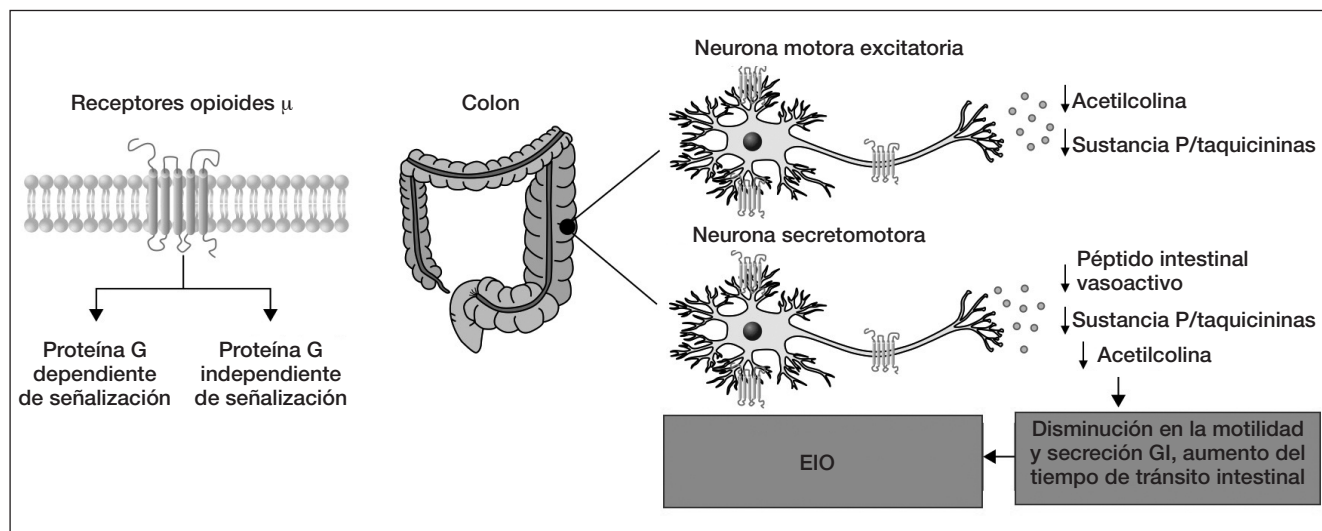
1. Aquellos pacientes cuyos síntomas de estreñimiento aparecen o empeoran cuando inician, cambian o aumentan el consumo de opioide.  
Debe incluir 2 o más de los siguientes:
  - Pujo excesivo durante al menos el 25% de las evacuaciones
  - Heces duras (escala de Bristol 1 o 2) en al menos el 25% de las evacuaciones
  - Sensación de evacuación incompleta en al menos el 25% de las evacuaciones
  - Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal en al menos el 25% de las evacuaciones
  - Maniobras digitales para facilitar la evacuación en al menos el 25% de las evacuaciones
  - Menos de 3 evacuaciones por semana
2. Heces sueltas rara vez presentes sin el uso de laxantes

Adaptado de Mearin, et al.<sup>6</sup>.**Figura 1.** Sobreposición de EEO (adaptado de Brenner, et al.<sup>7</sup>).\*PAMORA (antagonistas de los receptores  $\mu$ -opioide de acción periférica)**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento para el estreñimiento relacionado con opioides (adaptado de Brenner, et al.<sup>7</sup>).

semana se recomiendan medicamentos como los antagonistas de los receptores opioides  $\mu$  periféricos (PAMORA) o los secretagogos<sup>8</sup>.

El EIO es consecuencia de la acción de los opioides sobre sus receptores en el tracto GI. El término *opioides* se aplica a aquellas sustancias neuroendocrinas endógenas (es decir,  $\beta$ -endorfina, dinorfina A y B, neomorfinas y encefalinas) y compuestos exógenos (una serie de derivados naturales y sintéticos) que afectan fisiológicamente al sistema nervioso central, los órganos periféricos y el tracto GI. Los opioides actúan predominantemente sobre tres receptores acoplados a proteínas G: receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , que se expresan en las neuronas centrales y periféricas. La activación de los receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$  da como resultado la apertura de los canales de potasio y la inhibición de la enzima adenilato-ciclase y de los canales

de calcio que, en conjunto, conducen a la hiperpolarización de la membrana, una actividad neuronal reducida y la liberación de neurotransmisores. Los receptores opioides  $\kappa$  inhiben los canales de calcio y la liberación de neurotransmisores. En el tracto GI los receptores opioides se expresan en las neuronas mientéricas y submucosas, las células intersticiales de Cajal y las células inmunes ubicadas en la lámina propia. Dentro del sistema nervioso entérico la activación de cualquiera de los tres receptores produce la inhibición de la liberación de acetilcolina por parte de las neuronas motoras e interneuronas y la liberación de otros mediadores inhibidores, como el óxido nítrico. Además, la activación de los receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$  inhibe las neuronas secretoras de la submucosa, reduciendo así el movimiento del agua dependiente de cloruro hacia la luz intestinal y disminuyendo posteriormente



**Figura 3.** Mecanismo fisiopatológico del EIO (adaptado de Farmer, et al.<sup>8</sup>).

el contenido intestinal, lo que da lugar a heces más duras y secas. La activación de los receptores opioides  $\mu$  produce contracciones no propulsivas más frecuentes generadas por la capa muscular circular del tracto GI. Este efecto mejora la recaptura de líquido intraluminal y reduce el tono muscular basal, que, en combinación, da como resultado heces más duras, una contractilidad disminuida y la prolongación del TTC. Además, la activación de estos receptores aumenta el tono del esfínter anal, lo que contribuye aún más a la dificultad en el inicio de la defecación (Fig. 3)<sup>8</sup>.

Los medicamentos aceptados para el EIO son la lubiprostona, la oxycodona-naloxona, la metilnaltrexona, la naldemedina y el naloxegol, y se encuentran aún en investigación los siguientes: axeloprán, linaclotida, oliceridina, alvimopán y prucaloprida. La metilnaltrexona, la naldemedina, el alvimopán y el naloxegol actúan como antagonistas de los PAMORA y revierten los efectos opioides GI sin afectar a la analgesia a nivel central<sup>7,9</sup>.

La metilnaltrexona disminuye el TC promoviendo la motilidad y la secreción GI. La dosis es de 8-12 mg (0.15-0.3 mg/kg) por vía subcutánea o 450 mg por vía oral (v.o.) cada 24 h; en caso de insuficiencia renal (IR) o falla hepática se debe disminuir la dosis. Diversos ensayos clínicos han demostrado su eficacia, en comparación con el placebo, en el número de evacuaciones, la presencia de evacuación en la primera hora y la satisfacción con éstas. Los efectos adversos reportados son: calambres abdominales (~28%), flatulencia (~13%), náusea (11%) y mareo (~7%)<sup>10</sup>.

El naloxegol es un derivado pegilado de naloxona que, a dosis de 12.5-25 mg/día por v.o., mejora el número y forma de las evacuaciones a la semana y la calidad de vida. En dos estudios en fase III, doble ciego, controlados

con placebo, con 652 y 700 pacientes, se examinó el efecto de 12.5 o 25 mg al día de naloxegol. Las tasas de respuesta, definidas como  $\geq 3$  evacuaciones completas espontáneas (ECE) por semana y un aumento de  $\geq 1$  ECE de la basal, fueron superiores con la dosis de 25 mg que con el placebo. Además, el número de ECE por semana, la mejoría del esfuerzo defecatorio, la consistencia de las heces y el porcentaje de ECE por semana mejoraron significativamente en los pacientes que recibieron 25 mg de naloxegol. Se debe tener precaución en la IR, y en caso de depuración de creatinina  $< 60$  ml/min la dosis inicial será de 12.5 mg/día. Los principales efectos adversos, aunque raros, son dolor abdominal, náusea, diarrea y cefalea, que son más comunes con la dosis de 25 mg<sup>11</sup>.

Un metanálisis de siete estudios con 1,885 pacientes a los que se les administró oxycodona y naloxona en dosis fijas (grupo de intervención) u oxycodona o morfina de liberación prolongada (grupo de control) mostró un riesgo relativo reducido de desarrollar EIO (0.52; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.44-0.62) en el grupo de intervención<sup>12</sup>.

La naldemedina ha sido recientemente aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) después de completar tres ensayos clínicos en fase III (COMPOSE 1, 2 y 3). Los estudios COMPOSE 1 y 2 incluyeron participantes que recibieron un esquema de opioides estable (dosis diaria total con un promedio de al menos 30 mg de un equivalente de la morfina), que fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir naldemedina 0.2 mg una vez al día o placebo por 12 semanas<sup>13</sup>. El objetivo primario era lograr  $\geq 3$  ECE a la semana y un aumento  $\geq 1$  ECE de la basal, durante al menos 9 semanas del periodo de tratamiento de 12 semanas, incluyendo 3 de las últimas 4

semanas del estudio. En el COMPOSE 1, que incluyó a 547 participantes, el resultado primario se logró en el 47.6% (130 de 273) de los pacientes del grupo de naldemedina y en el 34.6% (94 de 272) del grupo de placebo (diferencia: 13%; IC 95%: 4.8-21.2,  $p = 0.002$ ). En el COMPOSE 2, que incluyó a 553 participantes, el resultado primario se logró en el 52.5% (145 de 276) de los pacientes del grupo de naldemedina y en el 33.6% (92 de 274) del grupo de placebo (diferencia: 18.9%; IC 95%: 10.8-27;  $p < 0.0001$ ). El objetivo primario del COMPOSE 3 fue evaluar la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad de la naldemedina en 1,240 participantes durante 52 semanas. Los participantes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción de 1:1, a recibir naldemedina 0.2 mg al día o placebo. Los efectos adversos mayores ocurrieron en el 68.4% de los pacientes del grupo de naldemedina y en el 72.1% del grupo de placebo, y consistieron en diarrea, dolor abdominal y vómito<sup>14</sup>.

La lubiprostona fue aprobada por la FDA en 2013 para el EIO. En un estudio aleatorizado se comparó la lubiprostona 24 µg cada 12 h ( $n = 210$ ) con el placebo ( $n = 208$ ) por 12 semanas. En el grupo de lubiprostona el número de ECE fue mayor a la semana 8 ( $p = 0.005$ ), al igual que la mejoría en el dolor abdominal ( $p = 0.047$ ), el esfuerzo defecatorio ( $p < 0.001$ ), la severidad del estreñimiento ( $p = 0.007$ ) y la consistencia de las heces ( $p < 0.001$ ), al comparar con el placebo<sup>15</sup>.

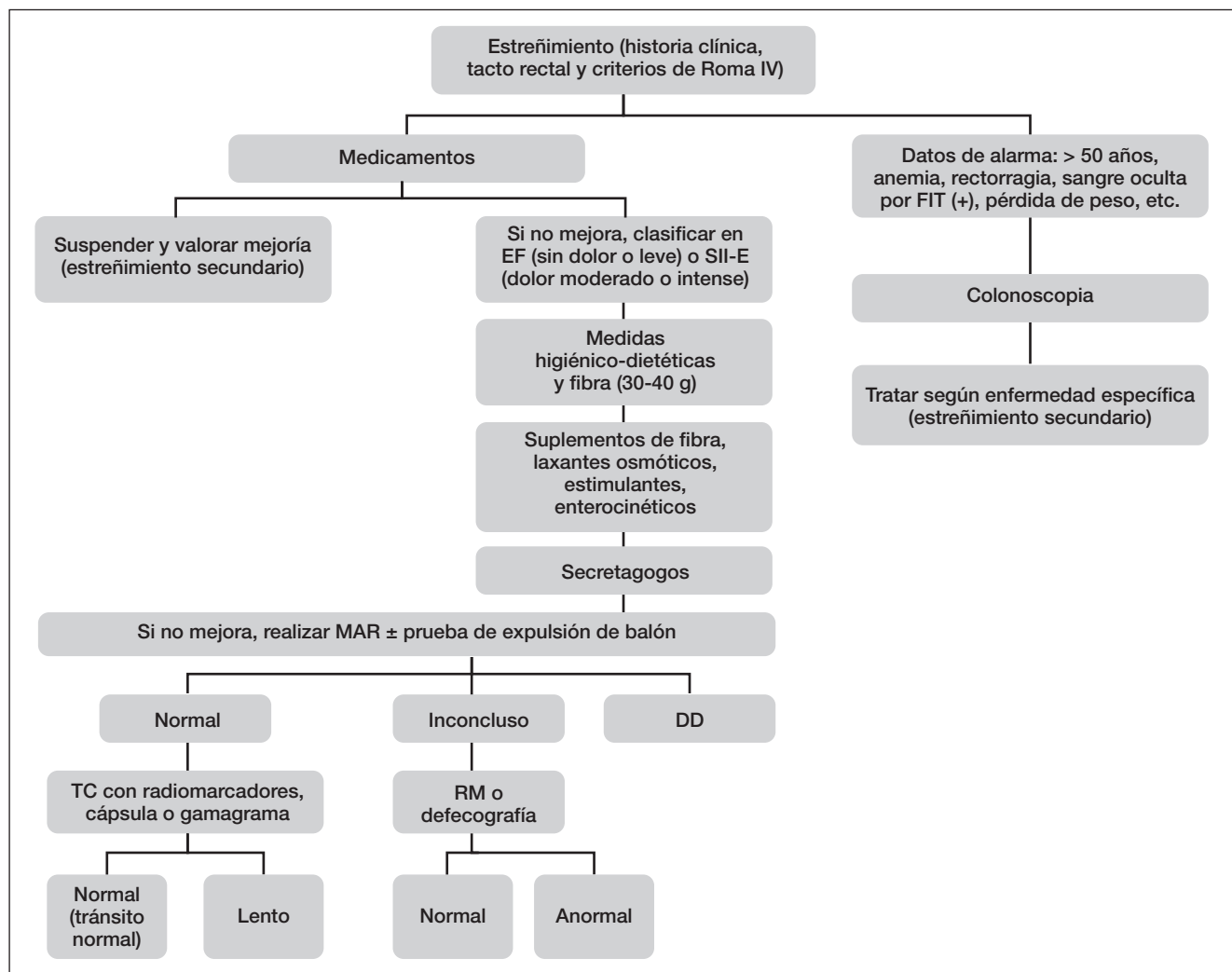
## ESTREÑIMIENTO ASOCIADO A TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

### Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por síntomas motores (bradicinesia, rigidez, temblor de reposo e inestabilidad postural) y síntomas no motores; estos últimos son comunes durante todas las etapas de la enfermedad y con frecuencia pasan desapercibidos. En muchos casos se desarrollan antes del inicio de los síntomas cardinales (de 5 a 20 años antes) y se han definido como la fase prodrómica o premotora de la EP. El estreñimiento es el síntoma no motor más frecuente, con una prevalencia estimada de hasta el 66% en dichos pacientes<sup>16</sup>. La degeneración del sistema nervioso autónomo y entérico podría ser el sello distintivo de la disfunción GI en la EP, y se ha postulado que probablemente se asocie a la presencia de la enfermedad de Lewy o la expresión de  $\alpha$ -sinucleína (proteína nuclear y sináptica que es el componente principal de los cuerpos de Lewy) en el SNE, que puede seguir una distribución rostrocaudal en el colon y el recto; también se ha

encontrado una degeneración de las neuronas dopaminérgicas, habitualmente escasas en el SNE, que constituyen sólo el 1-2% de la población total de neuronas del SNE y donde la dopamina (D) actúa a través de receptores presinápticos D2, inhibiendo la liberación de acetilcolina y, por consiguiente, disminuyendo la motilidad intestinal. Además, se ha postulado que la afectación del núcleo motor del nervio vago, la pérdida de neuronas colinérgicas y la disminución del péptido intestinal vasoactivo aumentan el TTC. Se ha demostrado que una de las principales causas de EC en la EP es secundaria a un TC lento hasta en el 80% de los casos, y en algunos pacientes se ha observado un aumento en la duración del TTC, con una media de 1.8 a 7 días, que está directamente relacionado con la duración de la enfermedad. Otro mecanismo asociado al estreñimiento en la EP es la DD, la cual es una forma de defecación obstructiva resultado tanto de una inadecuada propulsión a nivel rectal que ocasiona un pujo inadecuado como de una alteración en el mecanismo de relajación del aparato esfinteriano, observada hasta en el 66% de los pacientes con EP (su causa aún es incierta), pero se cree que se debe a la alteración en la modulación de los núcleos supraespinales sacros que determinan el reflejo de defecación. Otros factores secundarios asociados con el estreñimiento en la EP pueden ser malos hábitos intestinales, la edad, la inmovilidad y la disminución de la ingesta de agua que se ha correlacionado inversamente con la gravedad del estreñimiento, así como ciertos medicamentos de uso frecuente en estos pacientes como antipsicóticos, antidepresivos, levodopa, biperideno, bromocriptina o amantadina<sup>17</sup>.

El EC en pacientes con EP suele ser difícil de tratar. Antes de iniciar cualquier fármaco se deben descartar otras causas secundarias de estreñimiento (Tabla 1), y, posteriormente, se sugiere un enfoque gradual del tratamiento. Primero se deben adoptar medidas no farmacológicas, incluidas modificaciones simples en el estilo de vida, como el aumento de la ingesta de fibra y líquidos. También debe fomentarse la actividad física aeróbica no intensa o al menos evitar el sedentarismo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la evidencia que respalda la eficacia de estas medidas (excepto la fibra) es débil. Los formadores de bolo (*Psyllium plantago*) y los laxantes osmóticos (polietilenglicol, lactulosa o leche de magnesio) generalmente se consideran tratamientos de primera línea en la población general, mientras que los laxantes estimulantes (bisacodilo, picosulfato de sodio o senósidos) a menudo se reservan para pacientes que no responden a los laxantes osmóticos y como alternativa de rescate, pero no para un uso crónico (> 4 semanas), ya que pueden inducir tolerancia y/o desequilibrio hidroelectrolítico. Otras alternativas son los enterocinéticos (prucaloprida) o secretagogos y, si



**Figura 4.** Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del EC funcional (adaptado de Serra, et al.<sup>39</sup>). EM: estreñimiento funcional; SII-E: síndrome de intestino irritable tipo estreñimiento; FIT: inmunoquímica fecal; RM: resonancia magnética nuclear.

no responden a éstos, realizar estudios neurofisiológicos (Fig. 4). Sin embargo, hasta la fecha, no se han evaluado formalmente la mayoría de estos laxantes en la EP<sup>17</sup>. En una revisión de Cochrane, los pacientes con EP mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el número de ECE por semana con *P. plantago* (diferencia media: -2.2; IC 95%: de -3.3 a -1.4) o polietilenglicol (diferencia media: -2.9; IC 95%: de 1.48 a -4.32) en comparación con el placebo<sup>18</sup>.

La lubiproston es un derivado prostaglandínico que activa los canales de cloro de tipo 2 de la membrana apical luminal del enterocito, produciendo un aumento de la secreción de cloro hacia el lumen, lo que conlleva un aumento del tránsito intestinal. La eficacia y seguridad de lubiproston se ha explorado recientemente en la EP mediante un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, donde se incluyeron 54 pacientes,

con una duración media de la EP de  $8 \pm 5$  años, sin ninguna causa identificable de estreñimiento o uso de fármacos para el estreñimiento. Los pacientes recibieron lubiproston 24  $\mu\text{g}$  por v.o. dos veces al día o placebo durante cuatro semanas. El resultado primario fue el número de ECE. En comparación con el placebo, los pacientes asignados a lubiproston tuvieron una mayor frecuencia de evacuaciones (de  $0.75 \pm 0.80$  a  $0.97 \pm 0.88$ , durante el periodo previo al medicamento y el posterior al tratamiento, respectivamente, frente a  $0.84 \pm 0.76$  a  $0.83 \pm 0.76$  en el grupo de placebo;  $p = 0.001$ ) y una mejoría en el puntaje de la escala análoga visual (de  $51.4 \pm 8.5$  a  $71.2 \pm 16.6$  durante el periodo previo al medicamento y después, respectivamente, en comparación con  $50.7 \pm 5.9$  a  $56.8 \pm 13.0$  en el grupo de placebo;  $p < 0.001$ ). Los principales efectos adversos fueron diarrea (48%), que fue leve y autolimitada, y dolor abdominal (1%)<sup>19</sup>.



La mosaprida, un agonista selectivo del receptor de 5-HT<sub>4</sub> y un antagonista parcial de 5-HT<sub>3</sub>, sin acción sobre la función cardiovascular, resultó ser eficaz y bien tolerada en un pequeño estudio abierto que involucró a siete pacientes con EP con estreñimiento con una dosis de 15 mg al día durante un periodo de tres meses<sup>20</sup>.

## Lesión medular

La incidencia de lesiones medulares (LM) oscila entre 13 y 220 casos por millón de personas al año, con predominio en los hombres y una distribución de edad bimodal, con el primer pico a los 15-29 años y el segundo después de los 65 años. Esto es reflejo de su etiología; la principal causa es la traumática, en más del 50% de los casos (accidentes automovilísticos y caídas), seguida de causas no traumáticas, como afecciones espinales degenerativas, desmielinizantes, vasculares, genéticas, posquirúrgicas o causas malignas. Los principales síntomas reportados en pacientes con LM son mialgias, espasticidad, úlceras por presión, estreñimiento y/o incontinencia fecal (IF), estos últimos reportados en > 60% de los pacientes. Las lesiones se clasifican como completas o incompletas dependiendo de si la función motora y/o sensorial se conserva en los segmentos sacros más caudales (sensación en el dermatoma S4-5 y contracción voluntaria del esfínter anal). Las lesiones por encima del cono medular provocan un síndrome de la motoneurona superior (intestino hiperrefléxico) caracterizado por un aumento de las contracciones colónicas y del esfínter anal que a menudo conlleva estreñimiento y retención de las heces, en contraste con las lesiones en el cono medular, que dan como resultado un patrón de la motoneurona inferior (intestino arrefléxico) con pérdida de la actividad motora mediada centralmente que conduce a un tránsito intestinal lento y un esfínter anal externo atónico. Como resultado los pacientes experimentarán estreñimiento pero también un riesgo significativo de IF. A menudo, además de un TTC retardado, estos pacientes presentan una DD severa, que conlleva dificultad para lograr una evacuación completa, pujo prolongado e IF. En algunos casos, puede haber un componente conductual adicional. Por otro lado, algunos estudios han demostrado que una síntesis excesiva de óxido nítrico después de una LM a través de la producción por parte de la enzima óxido nítrico sintasa de macrófagos, neuronas, oligodendrocitos y astrocitos contribuye a la apoptosis, lo que conlleva mayor daño secundario, además del mecanismo inicial de la lesión<sup>21</sup>.

Es importante realizar una adecuada historia clínica, ya que muchos pacientes con LM toman medicamentos que pueden exacerbar aún más el estreñimiento. En un

estudio retrospectivo el 32% tomaban opioides, el 37%, antidepresivos, el 37%, suplementos de calcio y el 26%, anticolinérgicos<sup>22</sup>.

También algunas condiciones anorrectales locales, como hemorroides (36-45%), impactación fecal, fisuras anales, prolapso rectal y evacuación prolongada, son causas comunes de empeoramiento del estreñimiento<sup>21</sup>.

Entre las causas no traumáticas de LM se encuentra la esclerosis múltiple, que afecta a aproximadamente 2.3 millones de pacientes en todo el mundo y es la causa no traumática más común de discapacidad severa en adultos jóvenes. El mecanismo patológico subyacente es autoinmune causando desmielinización dentro del sistema nervioso central, lo que conduce a la formación de placas en la sustancia blanca y la disfunción de las vías neurológicas afectadas. El estreñimiento y la IF afectan a más del 50% de estos pacientes y pueden ocurrir de forma alterna. Los mecanismos fisiopatológicos implicados dependen de las vías neuronales directamente afectadas y los múltiples niveles de afectación. A nivel cortical, la desmielinización del lóbulo frontal puede afectar al control voluntario sobre la defecación; se ha demostrado que hay un retraso en la conducción en las vías motoras en la inervación del esfínter anal, así como en los potenciales evocados generados dentro de la médula espinal. La mayoría de los estudios se han centrado en medir las alteraciones en el órgano final, particularmente en la unidad anorrectal. Se ha observado un esfínter anal hipotónico e hiposensibilidad rectal, lo que contribuye a un TTC lento, y se presentan, además, alteraciones en la complianza o distensibilidad rectal, lo que modifica la sensibilidad rectal y el reflejo rectoanal inhibitorio; además, la incapacidad de moverse, el uso de múltiples medicamentos y una probable asociación con DD son mecanismos fisiopatológicos que también contribuyen al estreñimiento<sup>23</sup>.

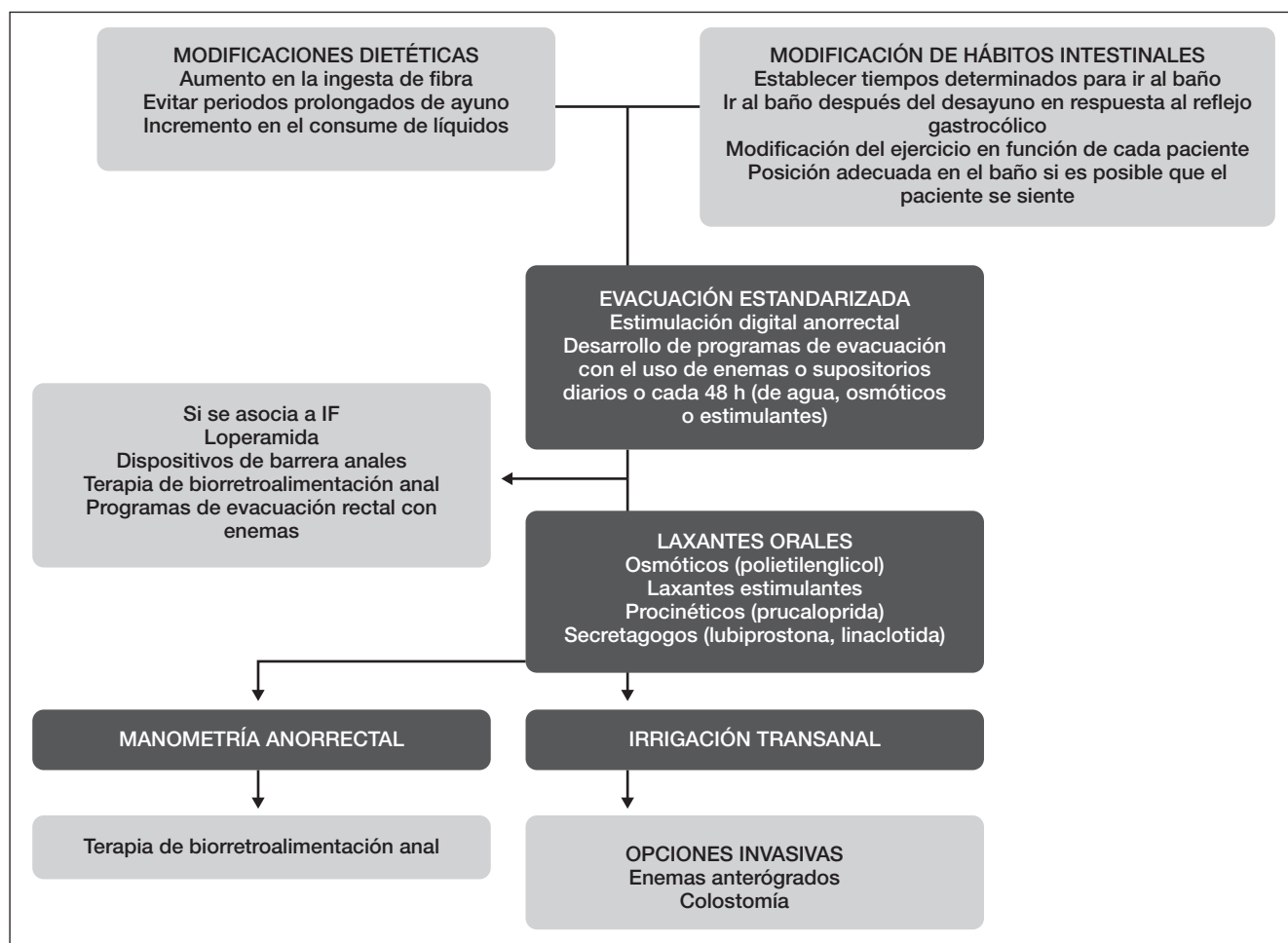
El tratamiento en los pacientes con LM va dirigido a las características de la lesión (nivel e integridad), la funcionalidad del paciente, el síntoma predominante, la evaluación de los hábitos intestinales previos y posteriores a la lesión o las comorbilidades (Fig. 5)<sup>21</sup>.

## ESTREÑIMIENTO ASOCIADO A TRASTORNOS METABÓLICOS

### Diabetes mellitus

En el año 2019 la prevalencia mundial de diabetes mellitus (DM) fue de 463 millones de personas, y se proyecta un aumento a 578 millones en 2030 y 700 millones en 2045<sup>24</sup>. A menudo estos pacientes acuden a la





**Figura 5.** Algoritmo de tratamiento en pacientes con LM (adaptado de Qi, et al.<sup>21</sup>).

consulta de gastroenterología con varios síntomas GI como diarrea, EC e IF; entre éstos, el EC es el más comúnmente reportado. En un estudio transversal con 372 pacientes diabéticos tratados en una clínica ambulatoria se informó de que alrededor del 31% de los pacientes tenían EC. En estudios de prevalencia realizados en EE.UU., Europa y Hong Kong la tasa de EC en pacientes diabéticos es del 10, el 13-22 y el 27.5%, respectivamente<sup>25-28</sup>.

Aunque la fisiopatología exacta del EC en pacientes con DM no se conoce bien, se cree que es secundaria a una neuropatía autonómica, ya que el sistema nervioso autónomo está íntimamente involucrado en el control de la motilidad y la sensibilidad GI, y una alteración de este sistema puede estar involucrada en la fisiopatología. Se ha demostrado que los pacientes con DM y EC tienen un reflejo gastrocólico disminuido; además, los niveles altos de glucosa conducen a la pérdida de células intersticiales de Cajal, que son el marcapasos de la motilidad GI<sup>29</sup>. Existe literatura controversial ante la explicación de que la mayor prevalencia de síntomas GI entre pacientes con

DM es atribuible a la neuropatía autonómica, ya que se ha informado de una mayor prevalencia de estreñimiento (22%), pero sólo en pacientes con DM que tenían disfunción autonómica. Por el contrario, Clouse, et al. encontraron neuropatía autonómica en el 25% de pacientes con DM, pero sin asociación a síntomas GI<sup>29,30</sup>. Igualmente, en un estudio transversal del condado de Olmsted, en Minnesota, con residentes con DM tipo 1, DM tipo 2 y no diabéticos (un total de 1,262 personas), la prevalencia de la mayoría de los síntomas GI (pirosis, dispepsia, náusea, vómito o estreñimiento) fue similar en personas con o sin DM, excepto una menor prevalencia de pirosis y una mayor prevalencia de estreñimiento en la DM tipo 1, que fue del 17% frente al 14% en la DM tipo 2 y el 10% en los pacientes sanos. Esta diferencia se asoció al uso de bloqueadores de los canales de calcio sin relación con los síntomas de neuropatía autonómica, y, por lo tanto, en la práctica clínica, los médicos no debemos suponer de inmediato que los síntomas GI en pacientes con DM representan una complicación de ésta<sup>25</sup>.

Se ha estudiado el efecto de *P. plantago* en pacientes con DM tipo 2 con una dosis de 10 g dos veces al día durante un periodo de 12 semanas comparado con placebo, con evidencia en la mejoría del estreñimiento, además de en el cambio del índice de masa corporal (-2.0 [de -3.0 a -1.0] kg;  $p < 0.001$ ), la glucosa en ayunas (-13.6 [de -24.3 a -2.9] mg/dl;  $p = 0.040$ ), la hemoglobina glucosilada (-1.7 [de -2.9 a -0.5]);  $p = 0.002$ ), el colesterol (-21.5 [de -25.6 a -14.4];  $p < 0.001$ ), los triglicéridos (-20.0 [de -32.3 a -7.7];  $p = 0.021$ ) y los síntomas del estreñimiento (1.5 [0.4-2.3];  $p < 0.001$ )<sup>31</sup>.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, realizado en 76 pacientes con DM y EC funcional (edad media:  $56.9 \pm 9.1$  años; 62% de mujeres), que recibieron 48 µg por día de lubiprostona o placebo durante ocho semanas, al final del tratamiento los pacientes con DM experimentaron un aumento en el número de EEC de  $1.83 \pm 0.80$  ( $p = 0.02$ ) frente al grupo placebo. Además, en el grupo de lubiprostona se observó una disminución de 13 h en el TTC, medido a través de una cápsula inalámbrica inteligente (TTC normal  $< 59$  h), después de cuatro semanas de tratamiento, mientras que el grupo placebo tuvo un aumento promedio de 7 h ( $p = 0.006$ )<sup>32</sup>.

## Hipotiroidismo

Uno de los principales síntomas GI en los pacientes con hipotiroidismo es el estreñimiento, aunque la información es escasa. En un estudio de 45 pacientes con hipotiroidismo y eutiroideos se encontró, por medio de un interrogatorio, que el 13.3% de los pacientes hipotiroideos presentaban  $< 3$  evacuaciones por semana frente al 5.8% de los pacientes sanos. Aunque a menudo se recomienda verificar la función tiroidea para excluir el hipotiroidismo en pacientes que presentan el síntoma primario de estreñimiento, hay pocos datos que lo respalden. Hasta ahora, no se ha determinado la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con estreñimiento idiopático. En la práctica clínica, en mujeres jóvenes y de mediana edad que presentan estreñimiento idiopático, la prevalencia de hipotiroidismo parece ser muy baja. Por lo tanto, no se recomiendan las pruebas de tiroideas de rutina en esta población de pacientes, a menos que haya otras características clínicas que sugieran la presencia de disfunción tiroidea<sup>33</sup>.

Aún no se sabe el mecanismo exacto por el que los pacientes con hipotiroidismo se quejan principalmente de estreñimiento. Sin embargo, se ha observado una correlación débil, pero significativa, entre el tránsito del intestino delgado y la concentración de T3 en la sangre, y se proponen las anomalías de la motilidad GI como

la causa principal de estas quejas, pero la evidencia es conflictiva y en gran medida limitada a los escasos estudios de tiempo de tránsito con bario, donde no existe una medida estandarizada para determinar el tiempo de tránsito intestinal disminuido. Se ha estudiado el tiempo de tránsito intestinal en pacientes con disfunción tiroidea utilizando pruebas de aliento con lactulosa; el tiempo medio de tránsito en 10 pacientes con hipertiroidismo fue significativamente menor ( $29 \pm 4.0$  min) que el de 42 controles sanos ( $72 \pm 3.7$  min;  $p < 0.001$ ) y 6 pacientes con hipertiroidismo cuando se volvieron hipotiroideos después del tratamiento ( $80 \pm 11.0$  min;  $p < 0.05$ ). El tiempo de tránsito disminuyó significativamente cuando los pacientes con hipotiroidismo recibieron terapia de reemplazo ( $p < 0.01$ ). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que un tiempo de tránsito intestinal aumentado puede ser la causa principal de la diarrea y la malabsorción del hipertiroidismo, y un TTC disminuido, la causa del estreñimiento comúnmente visto en el paciente con hipotiroidismo<sup>34</sup>.

## OTRAS CAUSAS

### Estreñimiento asociado con esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune crónica con afectación GI en hasta el 90% de los pacientes; cualquier parte del tubo digestivo puede verse involucrada, desde la boca hasta el ano, aunque el esófago es el principal afectado, seguido del colon (20-50%), el anorrecto y el intestino delgado<sup>35</sup>.

La patogénesis de la ES implica una interacción compleja entre vasculopatía, autoinmunidad e inflamación y fibrosis. Las anomalías vasculares incluyen daño de las células endoteliales, aumento de la expresión de moléculas de adhesión, lesión por reperfusión, proliferación de la íntima y depósito de proteoglicanos que conducen a fibrosis. La activación del sistema inmunitario, incluida la producción de factores de crecimiento, citocinas y autoanticuerpos, tiene un papel conocido en la afectación de la piel y los pulmones y probablemente también en el tracto GI. Tanto los procesos neuropáticos como los miopáticos están involucrados en el desarrollo inmune de las manifestaciones GI. Los autoanticuerpos contra los receptores M interfieren sobre la estimulación colinérgica y, por lo tanto, sobre la contractilidad del músculo liso. Las células T CD<sub>4</sub> de tipo 2 juegan un papel en la activación de los fibroblastos, lo que puede conducir a una fibrosis intersticial y perivascular. La fibrosis y la atrofia del músculo liso a menudo predicen un aumento de la morbilidad

y la mortalidad relacionadas con la enfermedad GI, generalmente en relación con la dismotilidad entérica y la desnutrición<sup>35</sup>.

Respecto al estreñimiento en la ES, se ha atribuido a la disminución o ausencia de las contracciones colónicas propagadas de alta amplitud y a un reflejo gastrocólico disminuido que conduce a un retraso en el tiempo de tránsito. Es probable que tanto la neuropatía como la atrofia del músculo liso contribuyan a la disminución de la peristalsis, lo que también puede causar que los pacientes sientan dolor abdominal y distensión. Los casos más graves de estreñimiento pueden estar asociados con pseudoobstrucción intestinal crónica, megacolon, impacción, ulceración estercoral o incluso vólvulos<sup>35</sup>.

Los pacientes con ES y estreñimiento a menudo se manejan de manera similar a los pacientes sin otras comorbilidades. En un estudio italiano de 40 pacientes con ES y estreñimiento la prucaloprida, un agonista del receptor 5-HT<sub>4</sub> de alta afinidad, mostró un aumento en el número de EEC ( $p = 0.014$ ) y una mejoría de los síntomas evaluada por escala de Likert<sup>36</sup>. La piridostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, también mostró una mejoría de los síntomas del estreñimiento del 31.6% con cuatro semanas de uso en un estudio de 19 pacientes con ES. Sin embargo, los tamaños pequeños de la muestra impiden generalizar ambos estudios, aunque ambos medicamentos pueden proporcionar una alternativa en casos refractarios<sup>37</sup>.

## Trastornos de la alimentación

Los trastornos funcionales GI son frecuentes entre pacientes con trastornos alimentarios. Entre los pacientes con anorexia nerviosa las principales quejas son: saciedad temprana, llenura, epigastralgia, vómito recurrente, estreñimiento (67-83%) y obstrucción intestinal, mientras que los pacientes con bulimia refieren distensión abdominal (74.4%) y flatulencia (> 70%), seguidas de estreñimiento (62.8%), hiporexia (51.2%), dolor abdominal (48.8%) y náusea (46.5%). Se cree que el estreñimiento en la anorexia se debe a una respuesta disminuida del reflejo gastrocólico debido a la falta de ingesta de alimentos, por la baja ingesta de fibra y la hipocalcemia severa debido al sobreuso de laxantes, así como efectos adversos de medicamentos de uso frecuente como antidepressivos con efecto anticolinérgico (amitriptilina). El síndrome del enfermo eutiroides, caracterizado por triyodotironina baja (T3) y niveles de tiroxina (T4) y hormona estimulante de la tiroides (TSH) normales, es un hallazgo persistente en los pacientes con anorexia, lo que condiciona estreñimiento, piel seca, hipotermia, bradicardia, hipotensión, reflejos tendinosos lentos y derrame pleural o pericárdico. Utilizando marcadores

radiopacos para la medición del TC y la manometría anorrectal (MAR), 8 de 12 pacientes con anorexia (66.7%) mostraron un TTC lento y 5 (41.7%), alteraciones en la MAR. El TTC se normalizó en los ocho pacientes que completaron un programa de alimentación de cuatro semanas. Sin embargo, la MAR no se normalizó. Por lo tanto, la DD podría ser un rasgo característico de los pacientes con anorexia. Aunque el aumento de la ingesta de alimentos, sobre todo de fibra, y el aumento de peso parecen mejorar los síntomas de estreñimiento en cierta medida en pacientes con anorexia nerviosa, aún no se han determinado los factores fisiológicos específicos que provocan la mejora en el estreñimiento<sup>38</sup>.

## CONCLUSIONES

Es importante conocer que existen causas secundarias de estreñimiento, así como el mecanismo fisiopatológico para iniciar un abordaje sistematizado a tiempo y dirigir el tratamiento. Hay que recordar que no podemos realizar el diagnóstico de EC funcional sin antes haber descartado esta serie de etiologías y saber que múltiples fármacos, alteraciones metabólicas, neuropatías, trastornos de la alimentación o lesiones estructurales pueden exacerban la sintomatología del paciente que ya ha sido diagnosticado con estreñimiento primario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;14(3):17095.
2. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Lopéz-Colombo A, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(2):168-189.
3. Ueki T, Nakashima M. Relationship Between Constipation and Medication. *J UOEH*. 2019;41(2):145-51.
4. Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, et al. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. *EBioMedicine* 2016;5:125-34.
5. Marciani L, Wright J, Foley S, et al. Effects of a 5-HT (3) antagonist, ondansetron, on fasting and postprandial small bowel water content assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(5):655-63.
6. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-407.
7. Brenner DM, Barrett-Englert M, Cash BD. How to Manage Opioid-Related Constipation in Individuals with Chronic Nonmalignant Pain Syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:307-10.
8. Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):203-12.
9. Nelson AD, Camilleri M. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(2):121-34.
10. Siemens W, Gaertner J, Becker G. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation-a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(4):515-32.
11. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2387-96.
12. Huang L, Zhou JG, Zhang Y, et al. Opioid-induced constipation relief of fixed-ratio combination prolonged-release oxycodone/naloxone compared with oxycodone and morphine for chronic non-malignant pain: a systematic review and

- meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54:737-48.
13. Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:555-64.
  14. Webster L, Nalamachu S, Yamada T, et al. Long-term safety and efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in subjects with chronic non-cancer pain receiving opioid therapy: results from a 52-week phase 3 clinical trial. *Postgrad Med.* 2016;128(Suppl 2):6.
  15. Cryer B, Katz S, Vallejo R, et al. A randomized study of lubiprostone for opioid-induced constipation in patients with chronic non-cancer pain. *Pain Med.* 2014;15(11):1825-34.
  16. Pedrosa Carrasco AJ, Timmermann L, Pedrosa D. Management of constipation in patients with Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018;4:6.
  17. Rossi M, Merello M, Perez-Lloret S. Management of constipation in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;16(4):547-57.
  18. Coggrave M, Norton C, Cody JD. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD002115.
  19. Ondo WG, Kenney C, Sullivan K, et al. Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology.* 2012;78:1650-4.
  20. Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT<sub>4</sub> agonist and partial 5-HT<sub>3</sub> antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2005;20:680-6.
  21. Qi Z, Middleton JW, Malcom A. Bowel Dysfunction in Spinal Cord Injury. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(10):47.
  22. Patel T, Milligan J, Lee J. Medication-related problems in individuals with spinal cord injury in a primary care-based clinic. *J Spinal Cord Med.* 2017;40(1):54-61.
  23. Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2018;8:79-90.
  24. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
  25. Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med.* 2000;160:2808-16.
  26. Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z Gastroenterol.* 1994;32:637-41.
  27. Schvarcz E, Palmer M, Ingberg CM, et al. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in longterm type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996;13:478-81.
  28. Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, et al. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28:427-32.
  29. Prasad VG, Abraham P. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36(1):11-22.
  30. Clouse RE, Lustman PJ. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropathy. *Am J Gastroenterol.* 1989;84:868-72.
  31. Nouredin S, Mohsen J, Payman A. Effects of psyllium vs. placebo on constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in patients with type 2 diabetes and chronic constipation. *Complement Ther Med.* 2018;40:1-7.
  32. Christie J, Shroff S, Shahnavaz N, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Examine the Effectiveness of Lubiprostone on Constipation Symptoms and Colon Transit Time in Diabetic Patients. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):356-64.
  33. Baker JT, Harvey RF. Bowel habit in thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Br Med J.* 1971;1:322-3.
  34. Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology.* 1984;86:852-5.
  35. Sattar B, Chokshi RV. Colonic and Anorectal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(7):33.
  36. Vigone B, Caronni M, Severino A, et al. Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):145.
  37. Ahuja NK, Mische L, Clarke JO, et al. Pyridostigmine for the treatment of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):111-6.
  38. Sato Y, Fukudo S. Gastrointestinal symptoms and disorders in patients with eating disorders. *Clin J Gastroenterol.* 2015;8(5):255-63.
  39. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13762.

## CAPÍTULO 4

# Cómo diagnosticar el estreñimiento crónico

Alicia Sofía Villar Chávez

### RESUMEN

El término *estreñimiento* puede tener diferentes significados, ya que depende principalmente de cómo el sujeto lo interprete; por lo tanto, los clínicos debemos conocer qué es un trastorno sindromático, y para ello contamos con criterios diagnósticos para el abordaje inicial, así como con estudios fisiológicos complementarios en aquellos pacientes que no respondan a un reto adecuado con fibra y laxantes, siempre y cuando se hayan descartado causas secundarias de estreñimiento. Debemos saber que el primer estudio neurofisiológico es la manometría anorrectal (MAR), que se complementa cuando sea necesario con la evaluación del tránsito colónico (TC) o estudios de imagen como la defecografía por fluoroscopia o por resonancia magnética (RM) para descartar causas estructurales.

**Palabras clave:** Evacuaciones duras. Poco frecuentes (< 3 por semana). Sensación de evacuación incompleta. Estreñimiento refractario. Manometría anorrectal. Tránsito colónico.

### INTRODUCCIÓN

Para diagnosticar adecuadamente a un paciente que acude a la consulta con síntomas de estreñimiento primero debemos entender que el estreñimiento es un trastorno sindromático y, por lo tanto, puede variar de paciente a paciente. El término *estreñimiento* puede tener diferentes significados, ya que depende principalmente de cómo el sujeto percibe su hábito intestinal, de la localización geográfica, de nuestra interpretación ante los síntomas del paciente, de la dieta y la actividad física, entre otros. La mayoría de los pacientes con estreñimiento refieren uno o más de los siguientes síntomas: evacuaciones duras o en escíbalos, poco frecuentes (< 3 por semana), difíciles de expulsar y/o síntomas que incluyen la sensación de evacuación incompleta, la sensación de bloqueo anal en el momento de la evacuación o la asistencia con maniobras digitales para lograr la evacuación (Tabla 1). Los criterios clínicos son de gran utilidad para el diagnóstico del estreñimiento, a la vez que ayudan a estandarizar poblaciones de pacientes para ser incluidos en ensayos clínicos y entender que el término *crónico* se refiere a la temporalidad al presentarse dichos criterios durante tres

meses (los más utilizados son los criterios de Roma IV). Desde el punto de vista clínico, el estreñimiento crónico (EC) se considera secundario cuando es ocasionado por alteraciones metabólicas, neurológicas, lesiones estructurales o medicamentos (Tabla 2)<sup>1,2</sup>. Una vez descartadas las causas secundarias, que, como ya se ha mencionado, pueden ser multifactoriales, se denominará EC primario, idiopático o funcional (EF) (Tabla 3), el cual comprende una de las 33 entidades clínicas de los trastornos funcionales digestivos (TFD); además, debemos tomar en cuenta que existen síndromes de sobreposición entre los TFD, lo cual permitirá tratar la enfermedad como un trastorno continuo, y no como uno aislado (Fig. 1)<sup>1,3</sup>. Es importante destacar que, desde el punto de vista fisiopatológico, el EF puede clasificarse en estreñimiento de tránsito lento, defecación disinérgica (DD) y estreñimiento de tránsito normal; además, debemos saber que estos tres tipos de EC funcional muestran una sobreposición sustancial entre sí, al igual que con otros tipos de trastornos funcionales gastrointestinales, y si el paciente no responde a un tratamiento convencional con laxantes y medidas generales, se debe realizar un abordaje sistematizado de uno de estos tres subtipos (Fig. 2)<sup>4</sup>.

**Tabla 1. Síntomas que definen mejor el estreñimiento**

Referencia/País	Diseño del estudio	N.º de pacientes	Síntomas
Remes-Troche M, et al. (2009)/México <sup>1</sup>	Transversal	1,041	Pujo (47%), heces duras (27%), < frecuencia (8%) cantidad escasa (8%), y sensación de evacuación incompleta (5%)
SIGAME 1 (2015)/México <sup>2</sup>	Transversal	879	Sensación de evacuación incompleta (83.2%), bloqueo anorrectal (76.2%), pujo (72.5%) < frecuencia (36%)
SIGAME 2 (2018)/México <sup>3</sup>	Transversal	925	Sensación de evacuación incompleta (80%), heces duras (70%) pujo (68%), bloqueo anorrectal (65%)
Neri L, et al. (2016)/Italia <sup>4</sup>	Transversal	2,203	Pujo (82.3%), heces duras (74.4%), sensación de evacuación incompleta (72.8%), < frecuencia (68.2%), bloqueo anorrectal (40.4%)
Enck P, et al. (2016)/Alemania <sup>5</sup>	Transversal	2,239	Heces duras (74.4%), pujo (59.5%), < frecuencia (32.6%)
Pare P, et al. (2001)/Canadá <sup>6</sup>	Transversal	1,149	Pujo (81%), heces duras (71.5%), sensación de evacuación incompleta (54.2%), bloqueo anorrectal (38.8%), < frecuencia (35.6%)
Johanson JF, et al. (2007)/EE.UU. <sup>7</sup>	Transversal	557	Pujo (79%), heces duras (71%), sensación incompleta de evacuación (54%)
Patimah AW, et al. (2017)/Asia <sup>8</sup>	Metaanálisis	3,935	Pujo (82.8%), heces duras (74.2%), sensación de evacuación incompleta (68.1%), maniobras digitales (23.3%)

1. Remes-Troche J, Carmona-Sanchez R, Gonzalez-Gutierrez M, et al. Que se entiende por estreñimiento? Un estudio en población abierta. Rev Gastroenterol Mex. 2009;74:321-8.

2. Remes Troche JM. Síntomas gastrointestinales en México Un estudio epidemiológico SIGAME, 1ª ed. México: ASECOM; 2015.

3. Remes Troche JM. Síntomas gastrointestinales en México Una encuesta clínica sobre los trastornos funcionales digestivos SIGAME 2, 1ª ed. México: ASECOM; 2018

4. Neri L, Iovino P. Bloating is associated with worse quality of life, treatment satisfaction, and treatment responsiveness among patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome and functional constipation. Neurogastroenterol Motil. 2016;28(4):581-91.

5. Enck P, Leinert J, Smid M, et al. Prevalence of constipation in the German population — a representative survey (GECCO). United European Gastroenterol J. 2016;4(3):429-37.

6. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, et al. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. Am J Gastroenterol. 2001;96(11):3130-7.

7. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(5):599-608.

8. Patimah AW, Lee YY y Dariah MF. Frequency patterns of core constipation symptoms among the Asian adults: a systematic review. BMC Gastroenterology 2017;17:115.

**Tabla 2. Subtipos de estreñimiento (estreñimiento secundario)****Medicamentos**

- Analgésicos (opiáceos), anticolinérgicos, antiespasmódicos, antipsicóticos, antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, antiácidos que contienen aluminio, antihipertensivos, calcioantagonistas,  $\alpha$ -metildopa, suplementos de hierro y calcio, diuréticos

**Trastornos metabólicos**

- DM, hipotiroidismo, hipercalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, uremia, porfiria, intoxicación por metales pesados, panhipopituitarismo

**Trastornos anorrectales y colónicos**

- Enfermedad hemorroidal, fisura anal, diverticulitis, proctitis posradiación, neoplasias malignas

**Trastornos neurológicos**

- Esclerosis múltiple, lesión medular, enfermedad de Parkinson, enfermedad vascular cerebral

**Trastornos de la alimentación**

- Bulimia-anorexia, depresión, trastornos de somatización

**Trastornos psiquiátricos****Otras**

- Miopatías, amiloidosis, escleroderma, trastornos cognitivos, inmovilidad prolongada

Adaptado de Remes-Troche, et al.<sup>2</sup>.

**Tabla 3. Subtipos de EC (funcional, primario o idiopático)****Criterios diagnósticos de Roma IV para el estreñimiento funcional\*****1. Debe incluir 2 o más de los siguientes<sup>†</sup>:**

- Pujo excesivo durante al menos el 25% de las evacuaciones
- Heces duras (escala de Bristol 1 o 2) en al menos el 25% de las evacuaciones
- Sensación de evacuación incompleta en al menos el 25% de las evacuaciones
- Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal en al menos el 25% de las evacuaciones
- Maniobras digitales para facilitar la evacuación en al menos el 25% de las veces
- Menos de 3 evacuaciones por semana

**2. Heces sueltas rara vez presentes sin uso de laxantes****3. Criterios insuficientes para el síndrome de intestino irritable**

\*Los criterios se deben cumplir en los últimos 3 meses, pero los síntomas deben comenzar al menos 6 meses antes del diagnóstico.

†Los pacientes con diagnóstico de estreñimiento inducido por opioides serán excluidos; sin embargo, pueden ser dos condiciones con sobreposición.

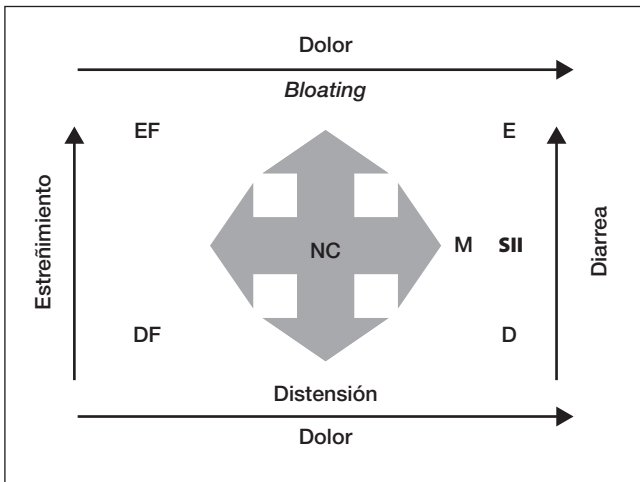
Adaptado de Mearin, et al.<sup>1</sup>.

dentro de los trastornos intestinales denominado estreñimiento inducido por opioides (Tabla 4)<sup>1,2</sup>.

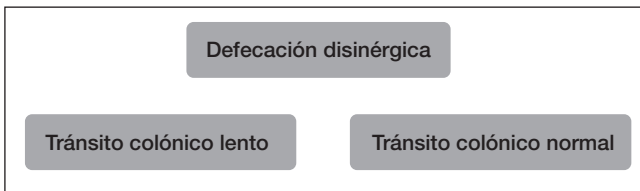
**Abordaje diagnóstico**

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de EC por medio de los criterios de Roma IV, se sugiere un abordaje secuencial, como se indica a continuación (Fig. 3).





**Figura 1.** Síndromes de sobreposición entre los TDF (adaptado de Mearin, et al.<sup>1</sup>). SII-E: síndrome de intestino irritable con estreñimiento; SII-D: síndrome de intestino irritable con diarrea; SII-M: síndrome de intestino irritable mixto; SII-NC: síndrome de intestino irritable no clasificado; EF: estreñimiento funcional; DF: diarrea funcional.



**Figura 2.** Subtipos de EF de acuerdo con su fisiopatología (adaptado de Rao<sup>4</sup>).

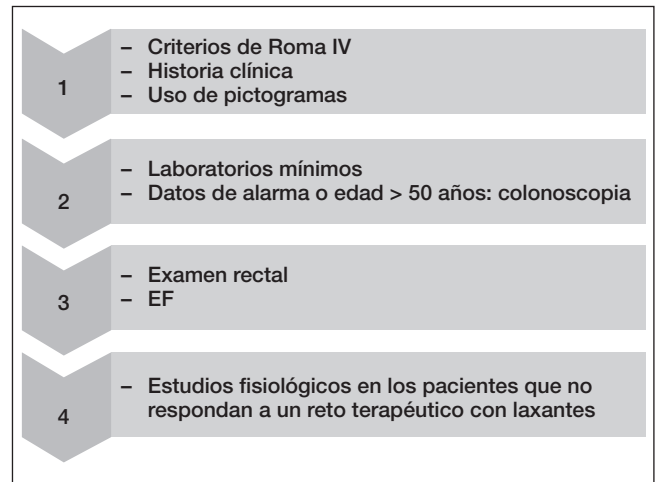
**Tabla 4. Estreñimiento inducido por opioides**

1. Aquellos pacientes cuyos síntomas de estreñimiento aparecen o empeoran cuando inician, cambian o aumentan el consumo de opiode.
  - Debe incluir 2 o más de los siguientes:
  - Pujo excesivo durante al menos el 25% de las evacuaciones
  - Heces duras (escala de Bristol 1 o 2) en al menos el 25% de las evacuaciones
  - Sensación de evacuación incompleta en al menos el 25% de las evacuaciones
  - Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal en al menos el 25% de las evacuaciones
  - Maniobras digitales para facilitar la evacuación en al menos el 25% de las evacuaciones
  - Menos de 3 evacuaciones por semana
2. Heces sueltas rara vez presentes sin el uso de laxantes

Adaptado de Mearin, et al.<sup>1</sup>.

## Historia clínica

Se requiere evaluar el contexto de aparición del síntoma de estreñimiento, los eventos precipitantes, la dieta, la actividad física, el tiempo de evolución y el historial quirúrgico; se debe investigar la historia dietética para evaluar el número de alimentos al día, ya que evitar un alimento puede asociarse a una disminución del número de



**Figura 3.** Abordaje diagnóstico del EC funcional (adaptado de Mearin, et al.<sup>1</sup>).

movimientos colónicos efectivos siendo el resultado de las contracciones propagadas de alta amplitud que usualmente ocurren después de despertar y 30 min después de una comida<sup>5</sup>. Es fundamental interrogar por el consumo de fibra en la dieta, la ingesta de líquidos, el uso previo de fibras y laxantes, y los efectos secundarios derivados de su consumo, además del grado de satisfacción por su uso y el apego a medicamentos. Debemos descartar datos de alarma como pérdida de peso (> 10% en tres meses), sangrado transrectal e historia familiar de cáncer de colon. Hay que interrogar sobre el uso de maniobras digitales o de múltiples laxantes sin presentar mejoría para facilitar la defecación, pues ello podría sugerir una DD (como resultado de una inadecuada propulsión a nivel rectal, ocasionada por un pujo inadecuado o una alteración en el mecanismo de relajación del aparato esfinteriano). Además debemos evaluar, por medio de pictogramas, la consistencia de las heces mediante la escala de Bristol, cuya función principal es proveer al clínico y al paciente de una herramienta confiable para esclarecer el tipo de patrón defecatorio; actualmente sabemos que la presencia de heces en escálalos (tipo 1 de Bristol) y las líquidas (tipo 7 de Bristol) se asocian con un tránsito colónico lento (TCL) o rápido, respectivamente<sup>6</sup>.

## Examen físico

Debe excluir trastornos del sistema nervioso central y lesiones de la médula espinal, ya que estas alteraciones se asocian a cambios sensoriales rectales e hiposensibilidad. Debemos evaluar la distensión abdominal, el dolor o la presencia de masas. La inspección perianal y el tacto rectal se deben realizar con el paciente acostado en posición lateral izquierda, con una luz adecuada, ya que evaluaremos

**Tabla 5. Componentes a evaluar en el tacto rectal**

Componentes a evaluar	Técnica	Hallazgos
1. Inspección anal y de la piel	Decúbito lateral izquierdo 90°, luz	Escoriaciones, colgajos cutáneos, fisuras, cicatricez, hemorroides externas, ano patuloso, prolapso de hemorroides o recto, condilomas
2. Sensación perineal y reflejo cutáneo	Toque la piel a través del ano de manera centripeta con un cotonete Respuesta sensorial S2, S3, S4, motora	Normal: contracción anal y de anodermo presente: no responde con algodón, madera nula: ninguna (daño neuronal)
3. Palpación digital	Dedo índice lubricado avanzar lentamente y sentir	Mucosa, músculos, útero, próstata, bristol, masas, dolor, estenosis
4. Maniobras anorrectales		
4.1 Tono en reposo	Evalúo	Normal, hipotónico o hipertónico
4.2 Maniobra de contracción	Contracción sostenida 30 s	Normal, disminuida, incrementada
4.3 Defectos del esfínter	Palpar el esfínter anal durante reposo y contracción buscando defectos	Describir si esta presente o ausente y el en caso de pérdida de esfínter describirlo en cuadrantes o en reloj
4.4 Maniobras anorrectales	Maniobras de pujo	Pujo músculos abdominales: normal, disminuido o excesivo. Relajación anal: normal, alterada, contracción paradójica. Descenso perineal: normal, alterada, contracción paradójica. descenso perineal: normal, excesivo o ausente. Intususcepción mucosa/prolapso: ausente, presente
	Palpación	Evaluar dolor anorrectal: ausente, presente. Escala 0-10

Adaptado de Rao, et al.<sup>33</sup>

la presencia de materia fecal, hemorroides prolapsadas, cicatrices, excoriación de la piel, así como la sensibilidad perineal y el reflejo anocutáneo. Al realizar el tacto rectal buscaremos alguna masa, la consistencia de las heces y el tono del esfínter anal; posteriormente, al palpar el músculo puborrectal, detectaremos dolor o presencia de contracción paradójica al pedirle una maniobra de pujo al paciente, lo cual sugiere DD con una sensibilidad del 75%, una especificidad del 87% y un valor predictivo positivo (VPP) del 97% al comparar con la MAR. Por otro lado, el tacto rectal, en comparación con la prueba de expulsión con balón, tiene una sensibilidad y una especificidad del 80 y el 56%, respectivamente; esta menor especificidad se explica porque para algunas personas con función normal del piso pélvico es un desafío simular la defecación durante el tacto rectal y, por lo tanto, un resultado normal durante el tacto rectal ante la maniobra de pujo es más útil que un resultado anormal en estudios complementarios; sin embargo, los pacientes con síntomas persistentes y un hallazgo normal en el tacto rectal deben ser remitidos para pruebas anorrectales para excluir DD. No hay que olvidar que, como última maniobra en la exploración anorrectal, observaremos el descenso del periné al pedirle al paciente que puje (normal: 1-3 cm) (Tabla 5)<sup>7</sup>.

## Exámenes de laboratorio mínimos

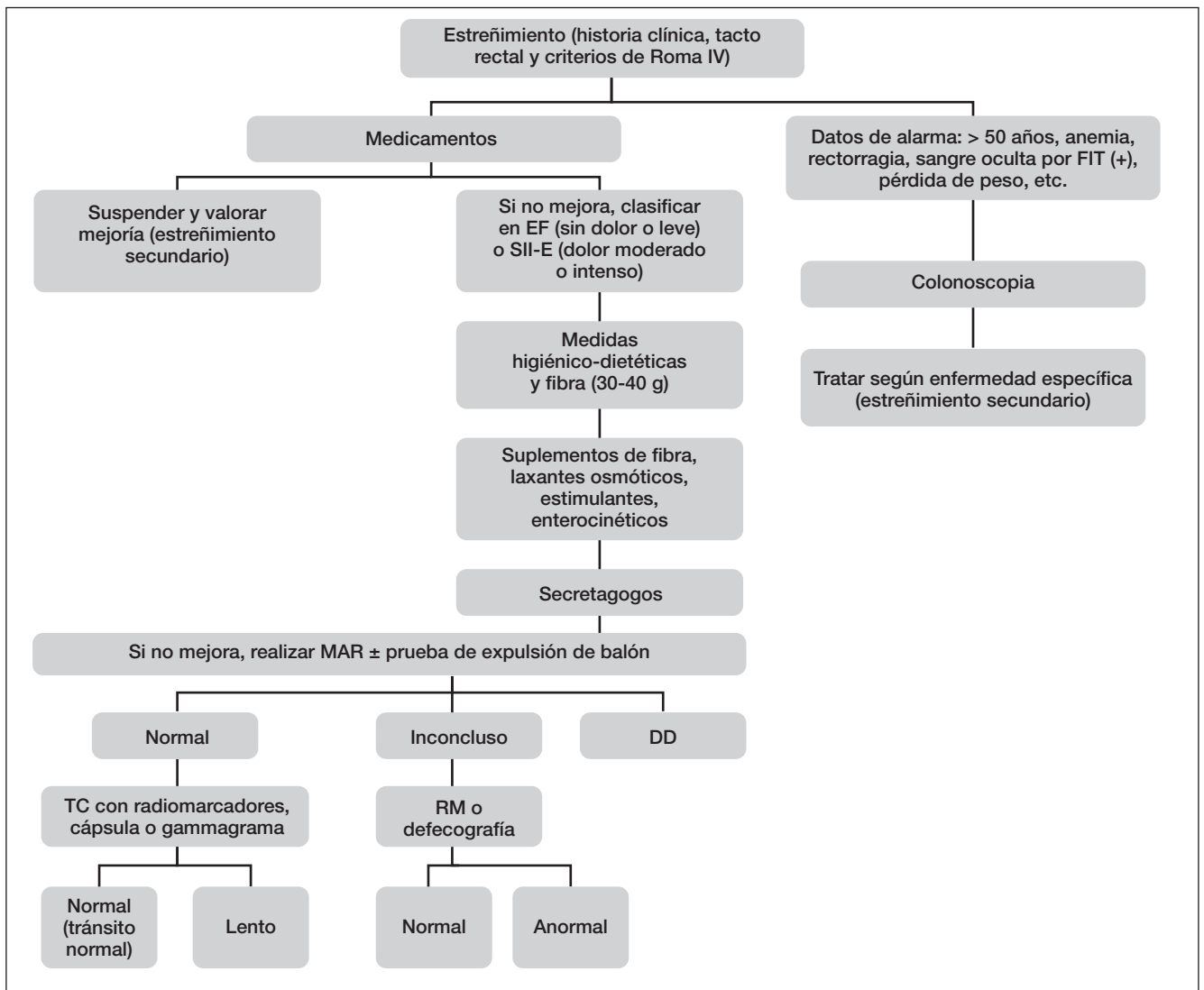
Se solicitará una biometría hemática y sólo en pacientes con datos clínicos sugestivos se agregarán pruebas de

función tiroidea y niveles de calcio. En mayores de 50 años (45 años en afroamericanos) asintomáticos, con datos de alarma, cambios en el hábito intestinal recientes o una prueba de inmunoquímica fecal (FIT) positiva es recomendable una colonoscopia; ésta también deberá realizarse en pacientes con un familiar de primer grado con antecedente de cáncer colorrectal o adenoma avanzado (velloso, displasia de alto grado o lesiones  $\geq 10$  mm), diagnosticado < 60 años y/o en  $\geq 2$  familiares de primer grado con diagnóstico de cáncer colorrectal o adenoma avanzado sin importar la edad, iniciando a los 40 años o 10 años antes de la edad del diagnóstico del familiar afectado. También deberá realizarse a partir de los 40 años en pacientes con un familiar de primer grado con cáncer colorrectal o adenoma avanzado > 60 años<sup>1,8</sup>.

## Pruebas específicas

La evaluación fisiológica en pacientes con EC es necesaria para determinar el sustrato fisiopatológico y se realiza en aquéllos que no responden a un reto terapéutico con laxantes (Fig. 4). Se recomienda como primer estudio la MAR, ya que hasta el 50% de los pacientes con EF tienen DD; además la prueba de expulsión del balón como complementaria a la MAR tiene una especificidad del 89%, un valor predictivo negativo del 97% y una sensibilidad del 88% con un VPP del 67%<sup>2</sup>.

La DD, también llamada anismo, disfunción del piso pélvico o contracción paradójica del esfínter anal, es una forma



**Figura 4.** Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del EC funcional (adaptado de Serra, et al.<sup>32</sup>).

de defecación obstructiva resultado tanto de una inadecuada propulsión a nivel rectal ocasionada por un pujo inadecuado como de una alteración en el mecanismo de relajación del aparato esfinteriano (esfínter anal externo y músculo puborrectal); Roma IV estipula que los pacientes deben cumplir con los criterios diagnósticos de EF y/o síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) y que, durante el intento repetitivo de la defecación, debe haber hallazgos de incapacidad para la defecación, demostrada con dos o más de los siguientes criterios: incapacidad para expulsar el balón en 1 min, patrón defecatorio anormal demostrado por MAR o electromiografía (EM) e incapacidad de evacuación rectal demostrada por imagen<sup>1,9</sup>. Es importante que se cumplan todos los criterios, ya que se ha encontrado que hasta el 20-30% de los sujetos sanos pueden presentar un patrón defecatorio anormal en la MAR<sup>10</sup>.

### Manometría anorrectal y prueba de expulsión del balón

La MAR es una prueba neurofisiológica que evalúa la funcionalidad del anorrecto mediante el registro simultáneo a diferentes niveles de los cambios intraluminales de presión; se considera el estudio de la actividad motora anorrectal tanto en reposo como simulando diferentes situaciones fisiológicas (reflejo rectoanal inhibitorio, esfuerzo de retención, maniobra de defecación, reflejo de Valsalva). Para realizar una MAR necesitamos un paciente colaborador que pueda cumplir las órdenes que le demos. Es una exploración sencilla, cómoda y bien tolerada; la única preparación que requiere el paciente es la aplicación de un enema o que tenga el ámpula rectal vacía. El paciente se colocará sobre una camilla en decúbito lateral

**Tabla 6. Criterios de Roma IV para los trastornos de la defecación funcional\***

1. Los pacientes deben cumplir con los criterios diagnósticos de EF y/o SII-E.
  2. Durante el intento repetitivo de la defecación, debe haber hallazgos de incapacidad para la defecación, demostrada con 2 o más de los siguientes criterios:
    - A. Incapacidad para expulsar el balón en 1 min.
    - B. Patrón defecatorio anormal demostrado por MAR o EM.
    - C. Incapacidad de evacuación rectal demostrada por imagen.
- Clasificar a los pacientes en F3a o F3b si cumplen los criterios 1 y 2.
- F3a Criterios diagnósticos para propulsión inadecuada defecatoria. Fuerza de propulsión inadecuada valorada por MAR con o sin contracción inadecuada del esfínter anal y/o los músculos del piso pélvico.
  - F3b Criterios diagnósticos para DD. Contracción inadecuada del piso pélvico medida por medio de una EM o una MAR con adecuada fuerza de propulsión durante el acto de la defecación.

\*Los criterios se deben cumplir en los últimos 3 meses, pero los síntomas deben comenzar al menos 6 meses antes del diagnóstico.  
Adaptado de Mearin, et al.<sup>1</sup>.

izquierdo con las rodillas flexionadas y se le introduce la sonda de manometría por el ano unos 8-10 cm para iniciar el estudio<sup>11,12</sup>.

Últimamente se están utilizando más que la MAR convencional la manometría anorrectal de alta resolución (MAAR) y la de alta definición (MAAD). La MAAR incorpora un catéter manométrico en estado sólido de 4.2 mm de diámetro con 12 sensores circunferenciales, de los que al menos ocho se colocarán en el canal anal (dos suelen quedar fuera y dos en el recto dentro de un globo de 3.3 cm de longitud y una capacidad máxima de 400 ml); proporcionan una presión única media de toda la circunferencia a intervalos de 6 mm. Cuenta con un *software* que reproduce la representación de la gráfica de presiones en forma de mapa topográfico o contorno isobárico, dando una representación espaciotemporal continua, debido a que los sensores se encuentran muy próximos entre sí<sup>11,12</sup>.

Un paso evolutivo en el desarrollo de la MAAR es la MAAD. Esta innovadora tecnología consiste en utilizar una sonda con 256 sensores radiales montados en un catéter de aproximadamente 10 cm de longitud con un diámetro externo de 10.75 mm. El espacio entre los sensores es de 4 mm en dirección axial y 2 mm en dirección radial. El globo rectal es de 3.3 cm de longitud, con una capacidad máxima de 400 ml. La MAAD proporciona el análisis radial de todo el segmento anorrectal. El *software* permite una representación volumétrica del conducto anal, además de la visualización en 2D y en la forma lineal convencional. La representación del mapa de presión en 3D permite rotar el cilindro de presión para valorar toda la morfología y apreciar más fácilmente las asimetrías. Además, el programa permite que pueda abrirse el cilindro longitudinalmente para ver un área de presión seleccionada en el plano, con lo que puede observarse claramente cualquier punto de la morfología presiva anorrectal<sup>11,12</sup>.

Si bien el barostato es el estándar de oro para la evaluación de la sensibilidad rectal, la MAR también puede evaluarla, siempre y cuando el equipo tenga un balón que pueda distenderse a nivel rectal. Normalmente, cuando los sujetos sanos intentan defecar, generan una fuerza de propulsión adecuada sincronizada con la relajación de la cintilla del músculo puborrectal y el esfínter anal externo. La incapacidad de realizar esta maniobra coordinada representa la principal anomalía fisiopatológica de la DD. Se reconocen cuatro patrones de DD mediante MAR que tienen utilidad en la terapia de bio-retroalimentación anorrectal. Los tipos I y III de DD se caracterizan por una contracción paradójica o la ausencia de relajación del esfínter anal, y los tipos II y IV, por debilidad o ausencia en la propulsión rectal. En los trazos topográficos de la manometría de alta resolución se aprecian dos bandas de color, una superior delgada (rectal) y una inferior gruesa (anal), donde los colores más intensos representan mayor presión y los colores más tenues, menor presión. Es importante tomar en cuenta que la posición en decúbito lateral, el estrés y la falta de la sensación real de la materia fecal pueden modificar los patrones en la maniobra de pujo, como se demostró en un estudio de 25 voluntarios sanos a quienes se les pidió en posición acostada que pujaran; se observó que un tercio de los pacientes presentaban un patrón disinérgico y la mitad fue incapaz de expulsar heces artificiales (de silicona); en cambio, si los pacientes estaban sentados y con el recto distendido, la mayoría mostraban un patrón de defecación normal y una capacidad adecuada para expulsar las heces artificiales. Así, sabemos que la posición corporal, la sensación y las características de las heces son factores que pueden influir en la defecación; por lo tanto, la presencia aislada de un patrón disinérgico no es diagnóstica de DD (Tabla 6)<sup>13</sup>.

También hay evidencia de que la hiposensibilidad rectal con o sin DD juega un papel importante en la

patogénesis del estreñimiento y que la corrección de la disfunción sensorial mejora la función intestinal<sup>2,12</sup>.

Además de evaluar las maniobras de defecación, la MAR permite distender el recto con el balón del mismo catéter (generalmente 30 ml de aire), lo que induce un reflejo intrínseco que produce la relajación del esfínter anal interno, conocido como reflejo rectoanal inhibitorio. Para la adecuada realización e interpretación de este reflejo se valoran ciertos aspectos técnicos. En ocasiones se produce una ausencia aparente del reflejo debido a la presencia de heces en el recto o en pacientes con megarrecto donde el estímulo rectal puede ser insuficiente para distenderlo. Algunos pacientes con cuadros de dolor anal, al percibir el estímulo de distensión, realizan una contracción voluntaria del esfínter anal externo, que impide en ocasiones visualizar la relajación del esfínter interno, y ante presiones anales muy disminuidas resulta difícil observar la relajación anal. La ausencia de este reflejo de forma repetida puede indicar daño de la inervación intrínseca (plexo mientérico), como sucede en la enfermedad de Hirschsprung o en pacientes con neuropatía visceral<sup>14</sup>. En un estudio prospectivo de 111 niños la MAR tuvo una sensibilidad del 83% y una especificidad del 93% cuando se comparó con la biopsia rectal (sensibilidad del 93% y especificidad del 100%) para la detección de enfermedad de Hirschsprung<sup>15</sup>.

Como ya se ha mencionado, la prueba de expulsión de balón es complementaria a la información obtenida con la MAR. Existen varias técnicas y se utilizan diferentes materiales (látex o no látex, balones comerciales, globos de fiesta, uso de una sonda de Foley). Se considera una prueba sencilla, accesible y de bajo costo, y podría ser la primera prueba para establecer la «sospecha» clínica de DD. La expulsión del balón también puede realizarse en posición sentada o acostada; se aconseja que el sujeto que se encuentre en posición sentada esté en un retrete con el balón inflado con 50 cc de agua tibia. La mayoría de los pacientes son capaces de expulsar el balón en menos de 60 s, pero dependiendo del material utilizado se determinará el tiempo de expulsión del balón en menos de 1 o 2 min. Por ejemplo, en un estudio reciente en 40 pacientes sanos en los que se utilizaron balones comerciales y globos de fiesta el límite de normalidad para la expulsión del balón fue de 1 min, mientras que en pacientes en quienes se utilizó el balón de la sonda de Foley fue de 2 min, aunque el 25% de los pacientes (10 de 40 pacientes) requirieron más de 120 s para expulsar el balón<sup>16</sup>.

Cabe recordar que la prueba no distingue entre causas funcionales, mecánicas o anatómicas o DD, y los resultados anormales requerirán pruebas adicionales<sup>17</sup>.

## Evaluación del tránsito colónico

Actualmente el TC es la segunda prueba diagnóstica en pacientes con estreñimiento refractario al tratamiento médico, ya que dos de cada tres pacientes con DD presentan TCL, sin que influya en el tratamiento inicial si éstos presentan DD; por tanto, la evaluación del tránsito colónico es un estudio complementario que se basa en medir el tiempo que tarda una sustancia radiopaca en migrar de un segmento intestinal a otro o en desaparecer del cuerpo. Así, el seguimiento del trayecto que realizan los marcadores a través del colon es una manera objetiva de medir el tránsito segmentario o colónico total<sup>2,18</sup>. En general, el estreñimiento de tránsito lento se presenta en el 10-20% de la población con estreñimiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con EF no tienen evidencia de TCL o DD, y, por lo tanto, estos pacientes se clasificarán como pacientes con estreñimiento de tránsito normal<sup>19,20</sup>.

El tiempo de tránsito puede ser medido por tres métodos:

- Ingesta de marcadores radiopacos<sup>21</sup>.
- Gammagrafía por medio de radioisótopos marcados (centro geométrico)<sup>22</sup>.
- Cápsula de motilidad inalámbrica (*Smartpill* o cápsula inteligente)<sup>23</sup>.

### *Ingesta de marcadores radiopacos*

La prueba con marcadores radiopacos puede realizarse con dos métodos. El primero, llamado técnica de Hinton, consiste en administrar una sola cápsula con 24 marcadores y realizar una radiografía del abdomen y la pelvis a las 120 h<sup>21</sup>; la retención de al menos el 20% de los marcadores ( $\geq 5$  marcadores) después de las 120 h se considera anormal e indica estreñimiento de tránsito lento. El segundo, llamado método de Metcalf, consiste en la administración de una cápsula con 24 marcadores radiopacos cada 24 h por tres días consecutivos; se toma una radiografía del abdomen y la pelvis al día 4 y 7; si la sumatoria de los marcadores observados en ambas radiografías es  $\geq 68$ , entonces se establece el diagnóstico de TCL. Se considera que normalmente el TC es de 43 a 72 h, mientras que de manera segmentaria el tránsito en el colon derecho es de 20 a 38 h, en el colon izquierdo, de 14 a 37 h y en el recto sigmoideos, de 25 a 45 h<sup>12</sup>. Como ya se ha mencionado,  $> 60\%$  de los pacientes con DD tienen TCL (retención excesiva de los marcadores). Por lo tanto, es importante excluir esta condición antes de hacer un diagnóstico de estreñimiento de TCL, ya que si no se corrige la DD por medio de biorretroalimentación anorrectal, el paciente no presentará



mejoría clínica, como ya se demostró en 52 pacientes con TCL, de los cuales 34 tenían DD y el 65% normalizaron el TC de forma posterior a la terapia de biorretroalimentación anorrectal, lo que indica que el TCL es secundario a la obstrucción de salida funcional<sup>24</sup>. Por ello la evaluación del TC se considera un estudio complementario<sup>2</sup>.

### **Gammagrafía por medio de radioisótopos marcados**

El método que utiliza la gammagrafía con radioisótopos marcados es no invasivo, seguro, se correlaciona con la ingesta de marcadores radiopacos y proporciona información cuantitativa del tiempo total de TC, además del tiempo de tránsito regional. La desventaja es que sólo se encuentra disponible en pocos centros y se requiere experiencia para su realización<sup>22</sup>.

Para la medición del TC se utilizan radioisótopos con una vida media relativamente larga, como el indio<sup>111</sup>. Existen dos protocolos de medición: en el método más utilizado los sujetos ingieren, tras un ayuno previo de 8 h, una cápsula recubierta de metacrilato sensible al pH que contiene partículas de carbón activado marcadas con indio<sup>111</sup>; la cápsula recubierta se disuelve en el pH neutro del íleon terminal y el radioisótopo se libera. Otra alternativa es la toma del indio<sup>111</sup> disuelto en agua junto con una comida estándar y se mide el tránsito intestinal completo con interés en el TC. Se realizan escaneos abdominales repetidos de 2 min de duración adquiridos a las 4, 6, 8, 24 y 48 h de la ingestión de los radioisótopos marcados para evaluar el TC, principalmente a las 24 y 48 h, lo que permite realizar el cálculo del tiempo medio de vaciamiento del colon ascendente (tiempo de vaciado del 50%) y del centro geométrico (promedio ponderado de la distribución de isótopos dentro del colon) basado en cinco o siete regiones<sup>25</sup>.

### **Cápsula de motilidad inalámbrica**

La cápsula de motilidad inalámbrica mide 26.8 mm de longitud y 11.7 mm de diámetro, es de un solo uso, se ingiere por vía oral, no es digestible e incorpora un sensor de pH, uno de temperatura y otro de presión para la evaluación del TC; con esta tecnología se define el TCL cuando es mayor a 59 h.

Se le pide al paciente un ayuno previo y en el consultorio ingiere la cápsula inmediatamente después de la ingestión de una barra de nutrientes estandarizada de 260 kcal (SmartBar, que consiste en un 17% de proteínas, un 66% de carbohidratos, un 2% de grasas y un 3% de fibra) y 50 ml de agua. El paciente recibe instrucciones

sobre cómo registrar manualmente actividades como comidas, sueño y evacuaciones presionando un botón del evento. Después de la ingestión de la cápsula, el paciente puede abandonar el consultorio. Para obtener una medición precisa del tiempo de vaciamiento gástrico, el paciente tiene que esperar 6 h después de ingerir la cápsula antes de comer. Durante el resto del periodo de prueba, el paciente puede consumir comidas de acuerdo con su horario habitual. Para evitar los posibles efectos del ejercicio en la medición del tránsito, se le indica al paciente que evite el ejercicio extenuante o vigoroso durante el periodo de prueba. El paciente regresa al consultorio al final del periodo de prueba (3-5 días después) para interpretar el estudio. Una pérdida de la señal de grabación y/o una caída brusca de temperatura en el perfil de grabación confirman la salida de la cápsula del cuerpo<sup>26,27</sup>.

Los cambios de pH permiten la detección del tiempo de tránsito segmentario o de todo el tracto gastrointestinal. La cápsula también puede detectar la amplitud pero no la propagación de las contracciones a lo largo del tracto gastrointestinal. El pH intraluminal aumenta (~3 unidades) desde el estómago hasta el duodeno y disminuye (~1 unidad) de manera sostenida (> 10 min) desde el íleon terminal hasta el ciego; en el caso de que la caída del pH en la unión ileocecal no sea evidente, los cambios bruscos en la amplitud de las ondas de presión pueden proporcionar evidencia de la transición del intestino delgado al colon<sup>26,27</sup>. En una evaluación simultánea con marcadores radiopacos y la cápsula de motilidad inalámbrica en 158 pacientes con EC se observó un 87% de concordancia entre los dos métodos; sin embargo, la cápsula fue capaz de valorar el tiempo de tránsito a nivel gástrico y del intestino delgado. Adicionalmente, ofrece una mayor especificidad en el diagnóstico de tránsito lento que los marcadores radiopacos<sup>23</sup>.

Las ventajas del uso de la cápsula de motilidad inalámbrica son la comodidad del estudio, que se puede llevar a casa (por lo tanto, el paciente puede continuar con sus actividades normales), la ausencia de exposición a la radiación y que nos permite la evaluación del vaciamiento gástrico, del tránsito intestinal y del colónico. Su desventaja es la posibilidad de retención de la cápsula, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de bezoares gástricos, trastornos de la deglución, disfagia, sospecha de estenosis o fístulas a lo largo del tracto gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, cirugía gastrointestinal en los tres meses previos, enfermedad de Crohn y/o diverticulitis. Otra desventaja es la dificultad de discriminar exactamente la disminución de 1 unidad del pH (entrada en el ciego) y, además, tiene mayor costo que otros métodos de medición del TC (marcadores radiopacos o gammagrafía)<sup>26,27</sup>.



## Estudios de imagen de la región anorrectal

La obtención de imágenes del anorrecto se puede realizar con la defecografía de contraste (usando bario) o la RM funcional (defecografía por RM); ambos estudios están generalmente disponibles en centros de referencia. Estas técnicas proporcionan información sobre la función (DD) y la anatomía del anorrecto (estenosis anal, enteroceles, intususcepción rectal, prolapso rectal y rectoceles). Nos permite confirmar la presencia de una relajación esfinteriana inadecuada en la fase expulsiva. La principal indicación es en pacientes con un trastorno de la defecación en los que se sospecha la existencia de alteraciones anatómicas de relevancia clínica (rectocele, enterocele o intususcepción como causa del mismo), cuando los estudios realizados previamente son discordantes o tras un diagnóstico inicial de DD si no hay respuesta al tratamiento específico con biorretroalimentación anal<sup>28</sup>.

Algunos pacientes encuentran vergonzosa la experiencia de la prueba, lo que puede conducir a resultados erróneos. Por ejemplo, el paciente podría no relajarse lo suficiente como para evacuar el contraste. Además, la mayoría de las defecografías por RM se realizan en posición supina, lo cual no es fisiológico. La defecografía por RM proporciona información adicional sobre la integridad de las estructuras anatómicas del anorrecto y el piso pélvico. Consta de dos partes: empieza con una evaluación estática de la pelvis con el paciente en reposo y posteriormente, para la fase dinámica, se administran, a través de una cánula endorrectal, 200-250 cc de gel de ultrasonido (existe la alternativa de administrar puré de papas mezclado con gadolinio) y se le pide al paciente que haga maniobras de contracción, pujo y defecación<sup>29,30</sup>.

Para realizar la defecografía con fluoroscopia se llevan a cabo estos pasos<sup>31</sup>:

1. El recto se vacía mediante un enema rectal 1-2 h antes del estudio.
2. Se realiza una dilución 50/50 de suspensión de sulfato de bario 50 ml + agua 50 ml.
3. Se mezcla la dilución con 40 g de puré de papa.
4. Se toman 120 ml en dos jeringas de irrigación de 60 ml.
5. Se aplican 120 ml de papilla baritada a través de la sonda rectal 24 French y se retira.
6. Se acomoda al paciente en posición sentada en el baño radiolúcido.
7. Se realiza la toma de imágenes estáticas en reposo, contracción y pujo.

Además de evaluar la anatomía del anorrecto, una evacuación de 2/3 partes de la pasta baritada en un periodo de 30 s (> 80 ml) se considera normal; en caso de

ser menor, tiene un VPP del 90% para diagnosticar DD, cuando este valor se suma a alteraciones en otro estudio neurofisiológico<sup>31</sup>.

## Manometría colónica

En el caso de un paciente con TCL, otros estudios complementarios que se consideran pruebas invasivas y complejas (existen diversos protocolos en distintos centros y no se tiene en México) son la manometría colónica convencional y la de alta resolución, las cuales miden los cambios de presión que reflejan la contracción del colon. Pueden realizarse por pocas horas (estacionaria) o de manera ambulatoria (24 h). Con la manometría colónica de alta resolución las presiones colónicas registradas tienden a ser más altas que con los sistemas convencionales que utilizan agua, lo que permite una caracterización más detallada de los fenotipos de EC<sup>2,29</sup>.

La manometría colónica puede identificar a pacientes con miopatía colónica subyacente (contracciones de baja amplitud en ausencia de megacolon) o neuropatía (ausencia de respuesta colónica a la ingestión de comidas altas en calorías, neostigmina intravenosa o bisacodilo intraluminal). Estas características se han documentado predominantemente en niños y adultos con estreñimiento. Si bien no se ha establecido la importancia clínica del diagnóstico de miopatía o neuropatía basado en hallazgos manométricos, los estudios han demostrado que los pacientes con neuropatía colónica que han fallado a la terapia médica pero han mostrado una respuesta a la terapia de biorretroalimentación anal pueden beneficiarse de una colectomía. El uso generalizado de esta prueba podría prevenir colectomías innecesarias y proporcionar un enfoque racional para el manejo clínico del estreñimiento con TCL en pacientes que no tienen evidencia de miopatía o neuropatía colónica<sup>29</sup>.

## CONCLUSIONES

Una vez que hemos establecido el diagnóstico de EC idiopático o funcional, debemos realizar un abordaje secuenciado mediante una historia clínica adecuada y una exploración física detallada, incluyendo tacto rectal, interrogatorio de hábitos intestinales, uso de laxantes y respuesta a éstos, ya que, en caso de refractariedad, realizaremos pruebas neurofisiológicas, con la finalidad de detectar el mecanismo fisiopatológico; el estudio de primera elección es la MAR con prueba de expulsión del balón; si este estudio resulta negativo, solicitaremos la medición del TC y, ante la sospecha de anomalías

estructurales o tras un diagnóstico inicial de DD, si no hay respuesta al tratamiento específico con biorretroalimentación anal, otra opción diagnóstica será la defecografía.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi esposo, el doctor Daniel Ruiz Romero, todo su apoyo y comprensión y al doctor Enrique Coss Adame su dedicación a la enseñanza.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-407.
- Remes-Troche JM, Coss-Adame E, López-Colombo A, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(2):168-89.
- Bharucha AE, Wald AM. Anorectal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):786-94.
- Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2009;19(1):117-39.
- Rao SSC, Kavelock R, Beaty J, et al. Effects of Fat and Carbohydrate Meals on Colonic Motor Response. *Gut*. 2000;46:205-11.
- Bharucha AE, Wald A, Enck P, et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1510-8.
- Tantiphachiva K, Rao P, Attaluri A, et al. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Am J Gastroenterol*. 2010;8:955-60.
- Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(1):18-33.
- Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):211-7.
- Rao SSC, Hatfield R, Soffer E, et al. Manometric Tests of Anorectal Function in Healthy Adults. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:773-83.
- Lee TH, Bharucha AE. How to Perform and Interpret a High-resolution Anorectal Manometry Test. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(1):46-59.
- Amieva-Balmori M, Remes Troche JM. Pruebas neurofisiológicas en trastornos anorrectales. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2015;45:252-62.
- Rao SS, Kavelock R, Rao S. Influence of body position and stool characteristics on defecation in humans. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2790-6.
- Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, et al. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32:e13679.
- De Lorijn, Reitsma JB, Voskuijk WP, et al. Diagnosis of Hirschprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. *J Pediatr*. 2005;146:787-92.
- Mazor Y, Prott G, Jones M, et al. Anorectal physiology in health: A randomized trial to determine the optimum catheter for the balloon expulsion test. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31:e13552.
- Sun WM, Rao SS. Manometric assessment of anorectal function. *Am J Gastroenterol*. 2001;30:15-32.
- Rao SSC, Mudipalli RS, Stessman M, et al. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (Anismus). *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:589-96.
- Rao SS, Sadeghi P, Batterson K, et al. Altered periodic rectal motor activity: A mechanism for slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2001;13:591-8.
- Lembo A, Camillieri M. Chronic Constipation. *New Engl J Med*. 2003;349:1360-8.
- Lin HC, Prather C, Fisher RS, et al. Measurement of gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci*. 2005;50:989-1004.
- Van der Sijp JR, Kamm MA, Nightingale JM, et al. Radioisotope determination of regional colonic transit in severe constipation: comparison with radio opaque markers. *Am J Gastroenterol*. 1993; 34:402-8.
- Rao SSC, Kuo B, McCallum RW, et al. Investigation of colonic and whole gut transit with wireless motility capsule and radioopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:537-44.
- Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology*. 2005;129:86-97.
- Camillieri M, Linden R. Measurement of Gastrointestinal and Colonic Motor Functions in Humans and Animals. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2:412-28.
- Saad RJ. The wireless motility capsule: a one-stop shop for the evaluation of GI motility disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(3):14.
- Saad RJ, Hasler WL. A Technical Review and Clinical Assessment of the Wireless Motility Capsule. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(12):795-804.
- Bharucha AE. Update of tests of colon and rectal structure and function. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:96-103.
- Camillieri M, Ford AC, Mawe GM, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095.
- Colaiacono MC, Masselli G, Poletini E, et al. Dynamic MR imaging of the pelvic floor: a pictorial review. *Radiographics*. 2009;29(3):e35.
- Carrillo-Martínez MA, Ávila-Armendáriz JA, Martínez-Morales A, et al. Defecografía: revisión y experiencia en el Hospital San José, Tec de Monterrey. *Anales de Radiología México*. 2011;4:247-57.
- Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13762.
- Rao SS. Rectal Exam: Yes, it can and should be done in a busy practice! *Am J Gastroenterol*. 2018;113:635-38.

## CAPÍTULO 5

# Estreñimiento de tipo tránsito lento

Octavio Gómez Escudero

### RESUMEN

El estreñimiento de tipo tránsito lento (ETL) se define como una disminución en la frecuencia de las heces, la ausencia o disminución en el deseo natural para evacuar y una prueba objetiva confirmatoria como tránsito colónico (TC) con radiomarcadores, cápsula de motilidad inalámbrica (*Wireless motility capsule* [WMC]), gammagrafía, manometría colónica o, más recientemente, resonancia magnética funcional. El trastorno motor puede limitarse al colon o asociarse a un trastorno de dismotilidad en varias partes o todo el tracto gastrointestinal. Habitualmente no mejora con medidas de dieta como suplemento de fibra o laxantes convencionales, por lo que la base del tratamiento son los enterocinéticos o secretagogos. La forma más severa de la enfermedad, llamada inercia colónica, puede requerir una colectomía total en algunos casos, que deben seleccionarse con base en los hallazgos manométricos o la ausencia de respuesta motora al estímulo farmacológico.

**Palabras clave:** Estreñimiento. Tránsito. Manometría. Cápsula. Enterocinéticos. Secretagogos. PAMORA. Colectomía.

### INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es un síntoma definido como disminución en la frecuencia, alteración en la forma, o dificultad para expulsar las heces, de al menos 3 meses de evolución. Puede clasificarse como primario o secundario de acuerdo al sitio de origen del problema. Se considera secundario cuando su inicio se asocia a enfermedades sistémicas (por ejemplo, hipotiroidismo, enfermedades neurológicas, reumatológicas o psiquiátricas) o es el efecto secundario de medicamentos, particularmente antiinflamatorios no esteroideos y opioides. El estreñimiento de origen colónico, también llamado primario, puede ser estructural (por ejemplo, estenosis, neoplasia, rectoceles, megarrecto) o motor/funcional<sup>4</sup>, y puede dividirse en tres categorías de acuerdo a su mecanismo fisiopatológico: tránsito lento (ETL), defecación disinérgica y estreñimiento funcional (EF)<sup>5</sup>. En el caso del tránsito lento, existen alteraciones motoras o de respuesta al estímulo alimentario, y se manifiesta por una disminución en la frecuencia y en el deseo natural para evacuar. En la disinergia existe una disfunción motora y/o sensitiva en los componentes

relacionados con la defecación, y se manifiesta por la sensación de ano bloqueado o la incapacidad para vaciar el ámpula rectal. El EF se asocia a alteraciones en la percepción de la frecuencia y/o consistencia de las evacuaciones, o bien a hiposensibilidad rectal<sup>4,5</sup>. Cada mecanismo fisiopatológico define un fenotipo diferente de estreñimiento, los cuales pueden llegar a coexistir, y no son excluyentes entre sí<sup>6</sup>. En el presente capítulo se revisa cada aspecto relacionado con el ETL.

### DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de revisiones y consensos contemplan la definición de estreñimiento crónico (EC) agrupando todos los subtipos, y se define como «alteraciones en la forma y/o frecuencia de las heces» y «dificultad para expulsarlas», además del criterio de tiempo establecido por los criterios de Roma<sup>1,2,7</sup>. Al referirse al ETL, algunos autores han propuesto diversas definiciones, como por ejemplo «estreñimiento asociado a un tránsito colónico (TC) prolongado», «disminución en la propulsión colónica» o

«ausencia o disminución en los reflejos gastrocólicos»<sup>8</sup>; sin embargo, si tomamos en consideración cada mecanismo fisiopatológico y su correlación sintomática, podemos definir el ETL como «alteración en la frecuencia o en la forma de las heces, asociado a disminución o ausencia en el deseo natural para evacuar, y a una disminución en el tiempo normal del TC, medido mediante una prueba objetiva como tránsito con marcadores radiopacos o cápsula inalámbrica (WMC)»<sup>8,9</sup>. La forma más extrema de este padecimiento, denominada inercia colónica, se define como una respuesta motora colónica ausente o marcadamente disminuida a un estímulo alimentario o farmacológico (laxantes [bisacodilo] o enterocinéticos [neostigmina])<sup>10-12</sup>.

Casi todos los estudios epidemiológicos y ensayos terapéuticos utilizan los criterios de Roma para definir el estreñimiento, y de acuerdo a estas definiciones la prevalencia media es del 16%, aunque en población mayor a 60 años es del 33.5%<sup>1,13,14</sup>. En nuestro país la prevalencia varía entre el 2.4 y el 22.3%, y en un metaanálisis se encontró una prevalencia media del 14.4%<sup>2,15</sup>. Sin embargo, pocos estudios han reportado la prevalencia de acuerdo al subgrupo de estreñimiento, y la mayoría de la evidencia actual proviene de series pequeñas de casos, particularmente en adultos mayores<sup>16,17</sup>. Uno de los pocos trabajos que evaluó un grupo mayor estudió en forma retrospectiva a 212 pacientes referidos por estreñimiento intratable, y, tras la realización de una gammagrafía, una defecografía, una manometría anorrectal y una prueba de expulsión con balón, se reportó una prevalencia del 42% de ETL, del 12% de defecación disinérgica, del 25% de ambos y del 20% de EF. De los 91 pacientes con ETL, el 34% tenían además un retardo en el vaciamiento gástrico, el 10%, un retardo en el tránsito del intestino delgado y el 8%, un trastorno de la dismotilidad gastrointestinal generalizada<sup>17</sup>.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

El proceso de defecación está constituido por la interacción de componentes neuronales, sensoriales, motores y entéricos, que reciben el nombre de «circuito neuroentérico», y que actúan en forma coordinada e integral, y están regulados en forma basal por un ciclo circadiano y la respuesta a los alimentos<sup>18</sup>. Las células intersticiales de Cajal (CIC) juegan un papel muy importante en la motilidad de todo el tracto gastrointestinal, al formar una red en el plexo mientérico entre las capas musculares a lo largo de todo el tubo digestivo. Durante cada una de las cuatro fases de la defecación (basal, predefecatoria, expulsiva y de terminación) se llevan a cabo una serie de actividades estimuladoras o inhibitorias entre cada uno de los componentes que

las conforman en el colon, el recto y el piso pélvico. El correcto funcionamiento de cada componente en cada fase asegura un proceso de defecación normal, y cualquier anomalía en uno o varios de estos componentes se asocia a problemas para evacuar<sup>18</sup>.

## Disminución de las ondas propagatorias de alta amplitud y las de presurización pancolónica

Existen al menos siete tipos de ondas motoras colónicas: ondas de presión aisladas, propagatorias, de contracción propagatorias de alta amplitud (*high amplitude propagatory contractions* [HAPC]), de presión simultánea, de presión retrógrada, actividad motora colónica periódica y rectal periódica. Las HAPC son secuencias con una amplitud > 75 mmHg y una migración > 15 cm, capaces de transferir contenido colónico a distancias largas y que frecuentemente preceden a la evacuación. La mayoría se inician en el ciego o el colon ascendente y ocurren en forma espontánea en promedio seis veces al día (rango: 2-24), o en respuesta a la distensión colónica o a ciertos medicamentos. Existen tres patrones de contracciones fásicas: patrón diurno, que aumenta al despertar y disminuye durante el sueño; actividad fásica, que aumenta durante el alimento y después de éste por al menos 2.5 h, y respuesta farmacológica de inducción de HAPC y ondas propagatorias<sup>9</sup>. Mediante estudios de motilidad se ha demostrado que los pacientes con ETL tienen menos HAPC espontáneas, y en la forma más severa de la enfermedad, llamada inercia colónica, existe una falta de respuesta colónica contráctil en respuesta a los alimentos o tras la administración de medicamentos como bisacodilo o neostigmina<sup>10,19</sup>. Un trabajo posterior ha demostrado que la mayoría de estas HAPC se asocian a una relajación del esfínter anal, por lo que se ha propuesto el término *reflejo coloanal*<sup>20</sup>. En forma más reciente se ha descrito, mediante la manometría de alta resolución, un patrón de presión normal, llamado presurizaciones pancolónicas, que ocurren en forma simultánea en múltiples segmentos del colon y se asocian a una relajación anal concomitante; se ha observado que los pacientes con ETL tienen un número significativamente menor de presurizaciones que los sujetos sanos<sup>21</sup>.

## Respuesta motora colónica disminuida al despertar

Una respuesta motora normal consiste en una actividad aumentada tras despertarse. Dos grupos de investigadores

han demostrado, mediante la manometría colónica<sup>22</sup> y la WMC<sup>23</sup>, una respuesta motora disminuida al despertarse en el ETL. En el primer estudio, Rao, et al. evaluaron a 21 pacientes con ETL y 20 controles sanos mediante la manometría colónica convencional, y encontraron menor frecuencia de HAPC, menor velocidad de propagación y menor actividad motora al despertar y posprandial en el grupo con ETL, con patrón de neuropatía en 10 casos y de miopatía en 5<sup>22</sup>. En el segundo trabajo, Surjanhata, et al. realizaron un análisis retrospectivo multicéntrico en 75 pacientes con ETL y compararon los hallazgos del estudio de WMC de 62 controles sanos y 53 pacientes con EF. El grupo con ETL tuvo una frecuencia significativamente menor de contracción colónica promedio 20, 40 y 60 min después de despertar que los otros grupos, por lo que, según los autores, la disfunción neuronal parece ser el mecanismo principal en el ETL<sup>23</sup>.

### Hipoplasia de células intersticiales de Cajal

Se han descrito diversos hallazgos histológicos tanto en el ETL como en la inercia colónica, provenientes en su mayoría del estudio de piezas quirúrgicas obtenidas mediante la colectomía total o subtotal. Varios trabajos han reportado hipoplasia de CIC mediante la morfometría o inmunohistoquímica en forma significativamente mayor en sujetos con inercia colónica sometidos a una colectomía<sup>24</sup>. Otros hallazgos reportados con menor frecuencia son hiperplasia, hipertrofia, degeneración vacuolar y fibrosis del plexo mientérico<sup>25,26</sup>.

### Aganglioneosis colónica

La ausencia de células entéricas en una o varias partes del colon se denomina aganglioneosis. La enfermedad de Hirschsprung (EH) es un trastorno congénito definido como la ausencia de células ganglionares en el recto y el colon que ocasiona una obstrucción colónica funcional, ocurre en 1 de cada 5,000 nacimientos y se debe a una migración embrionaria anormal de los neuroblastos, las células progenitoras del sistema nervioso entérico, a partir de las células de la cresta neural. La EH se clasifica en tres subtipos de acuerdo a la longitud del segmento agangliónico: EH de segmento largo, EH de segmento corto y EH de segmento ultracorto. En la EH de segmento corto, la forma más común de la enfermedad (60-85%), existe un área de aganglioneosis en el recto, con un área de transición a nivel de la unión rectosigmoidea; la EH de segmento ultracorto consiste en un segmento agangliónico menor de 1-2 cm, y

la de segmento largo puede a su vez subdividirse en aganglioneosis total colónica, segmento largo colónico o entero-colónica<sup>27,28</sup>. Se han descrito variantes genéticas en al menos ocho genes, particularmente *RET*, y asociaciones con varios trastornos sindrómicos congénitos, y las manifestaciones clínicas comprenden diferentes fenotipos: íleo de meconio, obstrucción intestinal funcional recurrente, enterocolitis y perforación colónica neonatal, falla para progresar, distensión intermitente o estreñimiento crónico<sup>27</sup>.

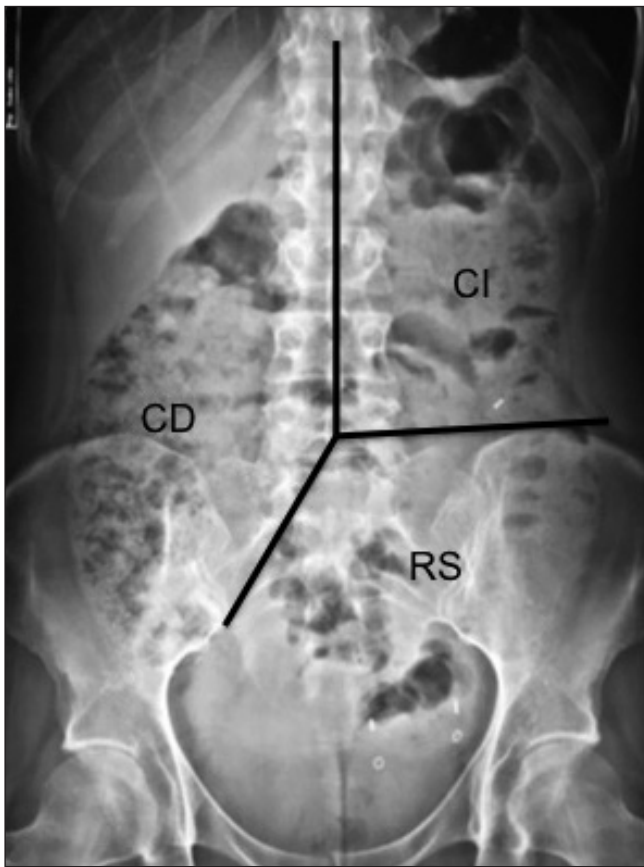
## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

### Tránsito colónico con marcadores radiopacos

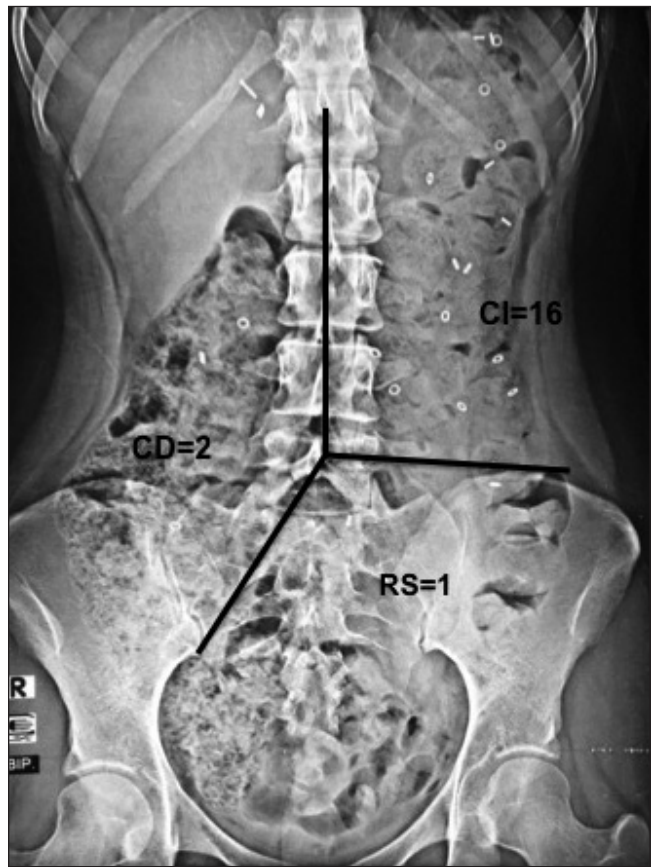
Es una prueba precisa y no costosa que mide el tránsito total y por segmentos del colon, lo que permite un mejor entendimiento de cómo se mueve la materia fecal a lo largo del colon y a qué nivel se ubica la alteración que condiciona la baja frecuencia de las evacuaciones<sup>29,30</sup>. Consiste en la ingestión por vía oral de una cápsula de gelatina con 24 marcadores radiopacos de 1 mm × 4.5 mm (Sitzmarks® , Konsyl Pharmaceuticals). Se han descrito varias técnicas que incluyen la ingestión de una o varias cápsulas, seguida de la realización de una o varias radiografías simples del abdomen en diferentes intervalos para medir la retención de estos marcadores. Se divide el área abdominopélvica en tres segmentos, correspondientes al colon derecho, el colon izquierdo y el rectosigmoide; para ello se trazan tres líneas de acuerdo al método de Leech: una línea vertical desde las apófisis espinosas dorsales hasta la quinta vértebra lumbar (L5), una línea oblicua de L5 a la espina iliaca anterosuperior derecha y una línea horizontal de L5 al margen pélvico izquierdo (Fig. 1)<sup>29,30</sup>. Aunque se han descrito diferentes protocolos, las dos técnicas más conocidas para su realización son:

- Técnica de Hinton o de cápsula única, con 24 radiomarcadores: se ingiere la cápsula el día 1 y se toma una placa simple del abdomen que incluya la pelvis (del apéndice xifoides a la sínfisis púbica) al quinto día; si se observa retención > 20% de los marcadores, se considera que el TC es lento (Fig. 2)<sup>31</sup>.
- Técnica de Metcalf o de múltiples bolos: se ingiere una cápsula con 24 marcadores durante tres días seguidos (días 1, 2 y 3) y se toman dos placas simples que incluyan la pelvis los días 4 y 7. Esta técnica permite sumar el número de marcadores en cada uno de los tres segmentos colónicos (colon derecho, colon izquierdo y rectosigmoide) en las dos placas, para obtener el tránsito en horas por segmento y





**Figura 1.** Técnica de trazado de líneas de Leech para determinar los segmentos colónicos.



**Figura 2.** Tránsito colónico (técnica de Hilton) de un paciente con TC lento.

total<sup>32</sup>. Para calcular los resultados se usa una fórmula basada en el principio de curvas de dilución: TC total (tránsito colónico total) = (T/N) (n1 + n2), donde T es una constante que representa las 24 h de intervalo entre la ingestión de la tercera cápsula y el momento de la primera placa, N es el número de marcadores por cápsula (24), y n1 + n2 representa la suma de los marcadores de ambas placas. Si en la sumatoria total el paciente tiene > 72 marcadores, el estudio se considera anormal, y de acuerdo al segmento afectado puede definirse si existe un TC lento generalizado o de algún segmento en particular (Fig. 1), y en caso de retención únicamente en el rectosigmoide (Fig. 3) se sugiere investigar la disineria del piso pélvico. Se considera que el TC total normal es de 43-72 h, el tránsito del colon derecho, de 20-38 h, el del colon izquierdo, de 14-37 h y el del rectosigmoide, de 25-45 h<sup>29,30,32,33</sup>. Algunos investigadores han sugerido que una placa simple del abdomen con cuantificación de la carga fecal por segmentos (en forma similar a las líneas de división para el TC), graduada por los radiólogos en una escala de

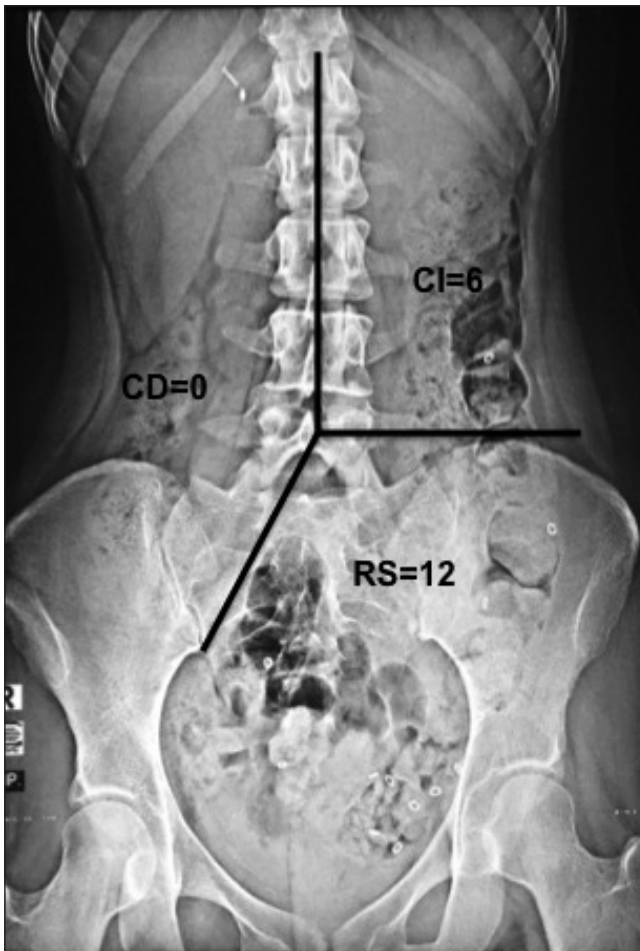
0 a 5 (0 = no heces visibles, 1 = heces aisladas, 2 = carga fecal leve, 3 = carga fecal moderada, 4 = carga fecal severa y 5 = carga fecal severa con dilatación colónica), puede ser un método alternativo al TC con radiomarcadores cuando éstos no están disponibles (Fig. 4), aunque la variabilidad interobservador puede influir en los resultados<sup>34,35</sup>.

### Escala de Bristol de las heces

Un método sencillo para reportar la forma de las heces es la escala de Bristol. Puede aplicarse durante la consulta y consiste en pedirle al paciente que describa en una escala gráfica la forma de su evacuación. Está compuesta por siete tipos:

- Tipo 1: heces duras o en escíbalos, caprinas o como nueces.
- Tipo 2: heces duras apiladas.
- Tipo 3: heces en forma de salchicha gruesa, con grietas en la superficie.
- Tipo 4: heces en forma de salchicha delgada, suaves.





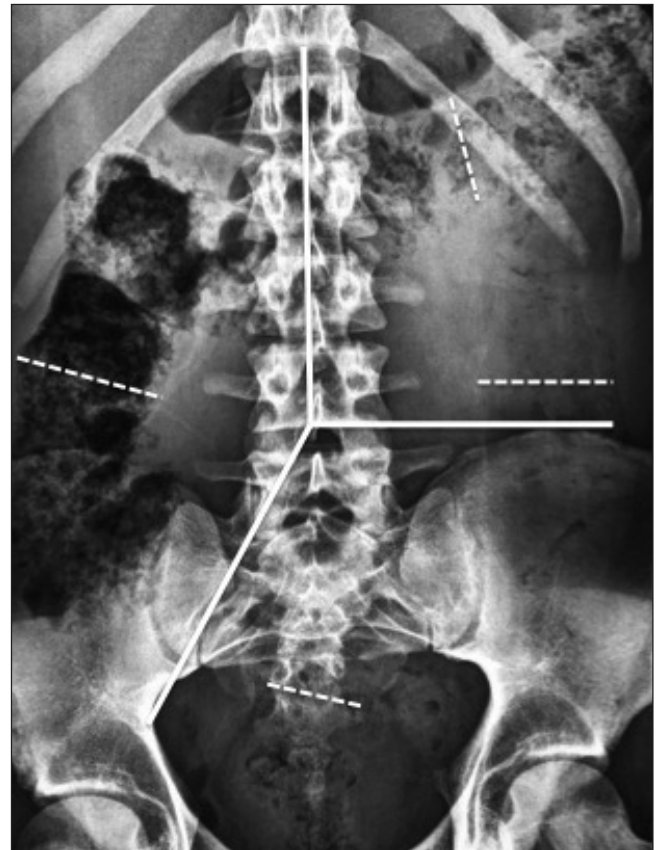
**Figura 3.** Tránsito colónico (técnica de Hilton) de un paciente con retención de radiomarcadores en el área rectosigmoidea, sugestiva de estreñimiento obstructivo.

- Tipo 5: heces suaves, semiformadas, como gotas suaves.
- Tipo 6: heces semilíquidas, con bordes desbaratados.
- Tipo 7: heces líquidas, sin partículas sólidas.

Se ha sugerido que la escala de Bristol se correlaciona con el tiempo de TC tanto en sujetos sanos como en estreñidos. Los extremos de la escala permiten discriminar entre tránsito lento y rápido, de manera que las heces de tipo 1 sugieren TC lento<sup>29,36</sup>.

### Cápsula de motilidad inalámbrica

La cápsula de motilidad inalámbrica (SmartPill<sup>®</sup>) es una cápsula ingerible que incorpora transductores de presión y pH, que permiten identificar el paso de la cápsula a través de cada segmento gastrointestinal. Previa suspensión de procinéticos y antiseoretos ácidos por una semana, y en ayunas, se activa y calibra la cápsula,

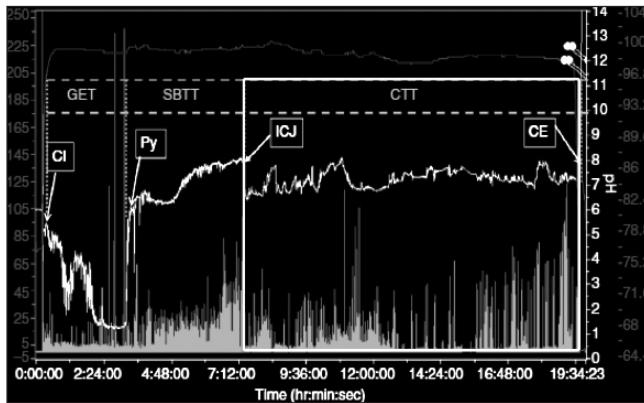


**Figura 4.** Placa simple de abdomen con cuantificación de la carga fecal por segmentos: carga fecal moderada en el colon derecho, leve en el transverso descendente y el sigmoideo.

que posteriormente es ingerida junto con una comida estándar, para continuar con el plan de alimentación normal y regresar 3-5 días después<sup>29</sup>. La cápsula tiene capacidad de medir unidades de pH con un rango de 0.5-9.0 y una precisión de  $\pm 0.5$  unidades, presión de 0-350 mmHg con una precisión de  $\pm 5$  mmHg y temperatura de 25-49 °C con una precisión de  $\pm 1$  grado. Los datos se transmiten electrónicamente a un dispositivo inalámbrico que porta el paciente y son descargados en forma posterior (Fig. 5). Los valores de corte para determinar TC retardado son 59 h (colon) y 67 h (tránsito combinado de intestino delgado y grueso). Esta técnica ha sido comparada y validada con el TC con marcadores, con una correlación global del 87%<sup>29,30,37-39</sup>.

### Cápsula electromagnética

Recientemente se ha desarrollado una cápsula electromagnética ingerible (Motilis Transit System) de 21 mm  $\times$  8 mm, sin sensores de pH, presión o temperatura, pero que emite un campo electromagnético detectado por sensores



**Figura 5.** Determinación de tránsitos regionales obtenidos por WMC: ingestión de la cápsula (CI), entrada al píloro (Py), entrada a la válvula ileocecal (ICJ), expulsión de la cápsula (CE), tiempo de vaciamiento gástrico (GET), tiempo de tránsito del intestino delgado (SBTT) y tiempo de TC (CTT), demarcado en el cuadro blanco.

externos en una placa y cuyo movimiento puede ser rastreado a través del colon, lo que permite medir el TC total y por segmentos. La primera versión requería que los pacientes permanecieran en posición supina durante todo el estudio, pero una versión más reciente, llamada Motilis 3D-Transit System, incorpora un detector externo ambulatorio que permite identificar patrones de movimiento, pausas y artefactos. En los estudios piloto en voluntarios sanos el TC es comparable con la cápsula de motilidad pero menor que con marcadores radiopacos<sup>33,40</sup>.

## Gammagrafía colónica

Consiste en la administración de un alimento radio-marcado cuya progresión es valorada mediante imágenes de gammagrafía; permite valorar el tránsito total o por segmentos. El estudio se lleva a cabo en forma similar al de vaciamiento gástrico: tras ingerir dos huevos revueltos marcados con tecnecio<sup>99</sup> y agua con indio<sup>111</sup>, se toman imágenes durante 6 h para determinar el vaciamiento gástrico e intestinal, y de forma diaria durante los siguientes tres días. La medición se realiza utilizando un centro geométrico de radioactividad colónica para calcular la radioactividad en las regiones de interés (ciego y ascendente, flexura hepática, colon transversal, flexura esplénica, colon descendente y rectosigmoides). Con base en este método se define el TC lento como un centro geométrico  $< 4.1$  a 48 h y  $< 6.2$  a 72 h, y se pueden identificar tres patrones de TC: inercia colónica (centros geométricos  $< 4.1$  a 48 y 72 h), retraso generalizado en el TC (centros geométricos  $< 4.1$  a 48 h y  $4.1-6.2$  a 72 h) y obstrucción rectosigmoidea funcional (centros geométricos  $> 4.1$  a 48 h pero  $< 6.2$  a 72 h)<sup>29,41</sup>.

## Manometría colónica convencional

La manometría colónica es un estudio que evalúa la actividad de presión intraluminal del colon y el recto, y provee información acerca de los patrones de motilidad en reposo, durante el sueño, al despertar, después de los alimentos y tras la estimulación farmacológica o mediante distensión. Se realiza mediante la colocación colonoscópica y anclaje con clips endoscópicos o por radiología intervencionista de una sonda que contiene seis transductores de presión incluidos en la sonda (estado sólido) o mediante un equipo de perfusión, cuya punta se deja localizada en el ciego; puede hacerse a través de una técnica estacionaria o en forma ambulatoria permitiendo los alimentos estándares o realizando pruebas provocadoras como la distensión con balón o baróstato, o la administración de bisacodilo o neostigmina<sup>30,42</sup>. Las indicaciones en adultos son: investigar el estreñimiento refractario a tratamiento, identificar el patrón de la neuropatía y/o miopatía en casos en los que se considera inercia colónica para valorar la colectomía, evaluar la afección colónica en los síndromes de pseudoobstrucción y determinar neuropatía sensorial y/o disfunción autonómica colónica<sup>9,42</sup>. El análisis incluye los patrones y tipos de actividad contráctil (análisis cualitativo), y el análisis cuantitativo del número, duración, dirección, velocidad y duración de propagación, amplitud y velocidad de cada tipo de ondas de presión, número de HAPC espontáneas o inducidas por medicamentos o alimentos y cambios con respecto al periodo de sueño y al despertar. De acuerdo a la presencia o ausencia de HAPC, la respuesta gastrocolónica inducida por alimentos y la respuesta al despertar, se han descrito tres fenotipos de contracciones colónicas: normal, neuropatía (ausencia de dos de las tres respuestas fisiológicas) y miopatía (presencia de dos de las tres respuestas con una magnitud menor a dos desviaciones estándares del rango normal)<sup>9,30,42</sup>. Los estudios en pacientes con ETL documentado mediante TC con marcadores han reportado menor número diurno de HAPC, menor velocidad de propagación y patrones tanto de neuropatía como de miopatía<sup>22</sup>. Sin embargo, no todos los pacientes con ETL tienen hallazgos manométricos colónicos anormales: hasta el 30% pueden tener una manometría dentro de parámetros normales<sup>43</sup>.

## Manometría colónica de alta resolución

Con el reciente advenimiento de técnicas más refinadas de medición de la motilidad gastrointestinal, como la manometría de alta resolución con topografía de presión a color, se han podido redefinir algunos trastornos digestivos,

particularmente en el esófago y el anorrecto. En forma reciente ha empezado a surgir evidencia de su utilidad en el colon. El estudio se realiza en forma similar a la manometría convencional, pero con uno de tres catéteres: cloruro de polivinilo (PVC) de perfusión con 20 lúmenes, estado sólido con 20 transductores proximales y 16 distales o de fibra óptica con 70-120 sensores<sup>30,44</sup>. En forma similar a lo que sucede con la manometría esofágica convencional y de alta resolución, en la manometría colónica de alta resolución es más fácil identificar los patrones de motilidad<sup>45</sup>, y ha permitido identificar cuatro tipos de patrón motor propagado: motor cíclico, motor único corto, motor único largo y motor lento retrógrado ocasional<sup>46</sup>. Un trabajo reciente ha descrito un patrón, llamado presurización pancolónica, caracterizado por picos de presión en todos los transductores en asociación con la relajación simultánea del esfínter anal, que ocurre en forma significativa después de los alimentos y parece correlacionarse con el deseo y la facilidad para expulsar gas<sup>21</sup>.

## Resonancia magnética dinámica

En años recientes se ha desarrollado una técnica de imagen por resonancia magnética que permite la adquisición de imágenes y técnicas especiales de procesamiento de las mismas para obtener video; se llama cinerresonancia o resonancia magnética dinámica<sup>47-49</sup>. En el colon se ha aplicado para valorar el movimiento y velocidad del contenido colónico, así como el diámetro de las asas y la motilidad de la pared, tanto en ayunas como en el periodo posprandial, usando medidas subrogadas, con lo que se puede generar un mapeo de motilidad o desplazamiento que emplea imágenes consecutivas y un algoritmo basado en el flujo óptico que permite evaluar además regiones especiales de interés<sup>47</sup>. En años recientes la técnica ha evolucionado y en algunos centros especializados ya se ofrece la posibilidad de realizar imágenes espaciotemporales que pueden compararse con las imágenes de la manometría colónica de alta resolución, por lo que su potencial diagnóstico como prueba poco invasiva es alto<sup>48,50</sup>. Además existe evidencia preliminar de su utilidad en padecimientos específicos como la pseudoobstrucción intestinal y la inercia colónica, así como de los potenciales efectos de pruebas de estimulación con alimentos, farmacológica o de respuesta a enterocinéticos<sup>49</sup>.

## TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento del estreñimiento depende de si las causas son secundarias, estructurales o motoras. Algunas

enfermedades sistémicas como el hipotiroidismo, la diabetes *mellitus* o las enfermedades de la colágena pueden asociarse a tránsito lento, y el tratamiento inicial tiene que ir encaminado a tratar la enfermedad de base. Cuando el paciente toma medicamentos cuyo efecto secundario es el estreñimiento, como antiinflamatorios no esteroideos, anticolinérgicos y opioides, hay que tratar de suspender o disminuir la dosis del medicamento, antes de intentar agregar otro agente farmacológico. Si el paciente tiene alguna forma de estreñimiento mixto, con disinergia asociada –puede ocurrir hasta en el 50% de los casos de estreñimiento refractario–, el tratamiento deberá dirigirse a ambas causas (por ejemplo, biorretroalimentación + tratamiento farmacológico). Cuando se ha establecido el diagnóstico de ETL sin otras comorbilidades, las opciones son principalmente farmacológicas, ya que las medidas higiénico-dietéticas como el aumento en el consumo de fibra o líquidos no son útiles en esta forma de estreñimiento<sup>51</sup>. Existen múltiples opciones de tratamiento médico en el EC idiopático, muchas de las cuales pueden ser útiles tanto en el ETL como en el EF<sup>1-4,7,8,11,51</sup>. Uno de los principales problemas para interpretar los resultados son los criterios de inclusión y desenlaces terapéuticos tan heterogéneos. Una revisión sistemática que incluyó 47 estudios con ETL encontró 59 tipos diferentes de desenlaces; la mayoría utilizaba los criterios de Roma para el diagnóstico de inclusión, pero no en todos había documentación de TC lento mediante alguno de los métodos comentados previamente. En el 62% de los trabajos no había un desenlace primario bien definido, aunque la mayoría (83%) reportó como hallazgo principal una «mejoría en la frecuencia de defecación», de manera que esta heterogeneidad y falta de estandarización podrían influir en los resultados<sup>52</sup>.

## Enterocinéticos

Los enterocinéticos son fármacos que aumentan la fuerza de propulsión intestinal y han sido ensayados para tratar el ETL. El primero de ellos fue tegaserod (disponible en México), un agonista no selectivo de receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>4</sub>) que estimula la secreción y motilidad intestinales. Un estudio con 1,206 pacientes aleatorizados a tegaserod 2 o 6 mg dos veces al día o placebo evaluó como desenlace primario el aumento en el número de evacuaciones espontáneas (EE) durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, y las tasas de respuesta fueron superiores con tegaserod a ambas dosis, con una ganancia terapéutica del 14% sobre placebo, y números necesarios a tratar (NNT) de 7.3 (6 mg BD) y 11 (2 mg BD)<sup>53</sup>. En 2007 la Administración de Medicamentos y

Alimentos (*Food and Drug Administration* [FDA]) de EE.UU. restringió la comercialización de tegaserod por una presunta asociación con eventos cardiovasculares en un subgrupo de pacientes de alto riesgo, y en México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) restringió su uso recomendando sólo administrarlo a mujeres menores de 55 años y sin factores de riesgo cardiovascular. Un análisis posterior demostró que la tasa de efectos secundarios de origen cardiovascular parece ser no superior a la del placebo<sup>54</sup>. La prucaloprida (disponible en México) es otro agonista 5-HT<sub>4</sub> con propiedades enterocinéticas. Un metaanálisis que incluyó 16 estudios controlados y 3,943 pacientes concluyó que este fármaco aumenta en forma significativa la frecuencia de EE semanales a tres dosis diferentes (1, 2 y 4 mg/d), con una diferencia media estándar de 0.42 ( $p = 0.006$ ), 0.34 ( $p = 0.003$ ) y 0.33 ( $p = 0.00001$ ), respectivamente, con un NNT de 5 (intervalo de confianza [IC] 95%: 4-8). Los efectos secundarios más comunes (*odds ratio*: 1.70) son diarrea, flatulencia, meteorismo y cefalea, sin efectos cardiovasculares. Ocho de los estudios incluidos en el metaanálisis evaluaron entre sus desenlaces la disminución en el tiempo de TC<sup>55</sup>. En uno de ellos, la administración de prucaloprida indujo un aumento de las HAPC medidas por manometría colónica 12 h después de la administración, además de incrementar la fuerza de contracción, amplitud, duración y velocidad de propagación de las mismas<sup>56</sup>.

## Secretagogos

En los últimos años ha surgido un grupo de medicamentos que aumentan la secreción intestinal mediante la estimulación de diferentes receptores intestinales, y se les ha llamado secretagogos. Existen dos clases: los agonistas de los receptores de guanilato-ciclasa de tipo C intracelular y extracelular (linaclotida, disponible en México, y plecánatida), que activan el regulador de transmembrana de la fibrosis quística e incrementan la secreción intraluminal de cloro y bicarbonato, lo cual acelera el tránsito intestinal con un efecto laxante, y los agonistas de canales de cloro tipo 2 localizados en la membrana apical de los enterocitos, que estimulan la secreción pasiva de agua y electrolitos hacia la luz intestinal, acelerando el tránsito en el tracto gastrointestinal inferior. De éstos, la lubiprostona, un ácido graso bicíclico, se encuentra disponible en México.

Respecto a la linaclotida, dos estudios en fase III con 1,600 pacientes en total reportaron un aumento significativo del número de EE y EE completas, además de una mejoría en la distensión, el dolor, la consistencia de las

evacuaciones y la calidad de vida, con seguimientos de 6 y 12 meses<sup>57</sup>. Aunque en la mayoría de los estudios con linaclotida las dosis más efectivas fueron de 145 y 290 µg al día, recientemente un grupo japonés ha publicado que algunos pacientes con estreñimiento refractario podrían beneficiarse de dosis más altas (500 µg)<sup>58</sup>. El efecto secundario más común es la diarrea, la cual puede ser severa y requerir la suspensión de la terapia hasta en el 10% de los pacientes. El NNT es 6 (IC 95%: 5-8) y el número necesario para dañar o para presentar un efecto secundario severo, 12 (IC 95%: 7-38.5)<sup>1,2,11</sup>.

En cuanto a la lubiprostona, tres estudios controlados reportaron un aumento significativo del número de EE, la frecuencia, una mejoría de la consistencia y el esfuerzo en el momento del pujo, con efecto desde la primera dosis a las 24 h en cerca del 60% de los pacientes y un efecto progresivo durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, además de mayor satisfacción con el tratamiento y un buen perfil de seguridad<sup>59-61</sup>. Un metaanálisis de nueve estudios con 1,468 pacientes reportó una superioridad significativa frente al placebo en los desenlaces de frecuencia semanal de EE, severidad, consistencia de las heces, dolor, grado de pujo y grado de distensión, con un NNT de 4 (IC 95%: 3-6)<sup>62</sup>. En los estudios internacionales el efecto secundario más común ha sido la náusea, que puede requerir la suspensión del fármaco en el 5% de los casos<sup>2</sup>; sin embargo, la experiencia inicial en nuestro país indica que la náusea en nuestro medio es poco frecuente.

## Laxantes osmóticos

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han considerado diferentes tipos de laxantes, incluyendo particularmente osmóticos y estimulantes. La mayoría de estos trabajos han reportado superioridad frente al placebo, particularmente del polietilenglicol, un laxante osmótico que incrementa la frecuencia y mejora la consistencia de las evacuaciones al ser administrado en su preparación con o sin electrolitos; sin embargo, existe una marcada heterogeneidad en los estudios debido a la inclusión de pacientes con estreñimiento por diferentes causas (funcional, asociado a opiáceos, TC lento e impactación fecal), lo cual dificulta llegar a una conclusión<sup>63-65</sup>. Algunos expertos consideran que puede utilizarse en algunos casos de ETL con similar eficacia<sup>11</sup>. Otro laxante comúnmente empleado en diferentes escenarios de EC es el bisacodilo, el cual, además de agente terapéutico<sup>66</sup>, se ha utilizado como prueba de provocación para discernir entre ETL y su forma más severa, la inercia colónica, como se ha mencionado previamente<sup>12</sup>.



## ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES $\mu$ CON ACCIÓN PERIFÉRICA

Los opioides son medicamentos que pueden utilizarse para el control del dolor crónico severo asociado a diferentes padecimientos, incluyendo malignidad, pero pueden ocasionar trastornos motores en varias áreas del aparato digestivo, incluido el colon. Un estudio demostró que la oxicodeona puede inducir un retraso en el TC tras apenas cinco días de su administración<sup>67</sup>. La primera estrategia del tratamiento en el ETL asociado a opioides es usarlos a la menor dosis que controle el dolor y durante el menor tiempo posible. En aquellos casos en que deban utilizarse por periodos prolongados, la primera línea de tratamiento pueden ser laxantes convencionales como bisacodilo, docusato o polietilenglicol, o en su defecto prucaloprida o lubiproston, medicamentos que han sido ensayados en estudios controlados específicamente en el estreñimiento asociado a opioides y han mostrado ser superiores al placebo<sup>68,69</sup>. Cuando estas medidas fallan, existe un nuevo grupo de medicamentos, llamados antagonistas de los receptores opioides  $\mu$  con acción periférica (antagonistas de los receptores opioides  $\mu$  periféricos [PAMORA]), como la metilnaltrexona, el naloxegol o el alvimopán (ninguno disponible hasta el momento en México), que en varios estudios controlados y un metaanálisis han mostrado ser superiores al placebo acortando el tiempo a la primera evacuación y aumentando el número de días con EE, con un NNT de 3<sup>70</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

Por largo tiempo se ha considerado la colectomía subtotal o total con ileorrectoanastomosis como el tratamiento de elección en el estreñimiento refractario a tratamiento, con tasas de éxito muy variables. Con el mejor entendimiento de la fisiopatología del ETL y la inercia colónica, se ha podido definir el grupo de pacientes que pueden beneficiarse de esta terapia, que son aquellos con ETL documentado, sin defecación disinérgica y con una defecografía normal<sup>2,3,7</sup>. Idealmente hay que incluir pacientes con criterios farmacológicos o manométricos de inercia colónica, con un patrón de neuropatía y sin trastorno de la dismotilidad generalizado<sup>8,12,22</sup>. Las tasas de mejoría clínica cumpliendo estos criterios de selección son superiores al 85%, con tasas de morbilidad postoperatoria del 37.5%, manifestadas particularmente por diarrea y/o incontinencia de predominio nocturno, pero con una mejoría en la calidad de vida a largo plazo<sup>71,72</sup>.

## CONCLUSIONES

El ETL se manifiesta por una disminución en la frecuencia de las evacuaciones y en el deseo natural para evacuar. Se asocia a una disminución en la fuerza de propulsión colónica, particularmente de las ondas de propulsión de alta amplitud y de la respuesta colónica al despertar y a los alimentos.

La forma más severa se denomina inercia colónica y se define como la ausencia de respuesta motora colónica a la estimulación farmacológica con laxantes o enterocinéticos.

Se diagnostica documentando el TC retardado mediante marcadores radiopacos, WMC o gammagrafía. Si se encuentra disponible, la manometría colónica convencional o de alta resolución permite identificar patrones específicos de neuropatía o miopatía.

Al no responder a medidas de dieta o laxantes convencionales, las opciones terapéuticas incluyen enterocinéticos y/o secretagogos. Si se asocia a un efecto secundario del consumo de opioides, los PAMORA pueden ser de utilidad.

La colectomía está reservada a casos de inercia colónica refractaria al tratamiento médico, documentada por una prueba farmacológica, o con un patrón manométrico de neuropatía, en ausencia de dismotilidad gastrointestinal generalizada.

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia, especialmente a mi esposa, Carmen Cecilia, a mis hijos, Juan Pablo y María Cecilia, y a mi madre, Margarita.

A mis colegas neurogastroenterólogos, especialmente a mi mentor, el doctor Miguel A. Valdovinos.

A mis pacientes, que me permiten seguir aprendiendo día a día.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-407.
2. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, López-Colombo A, et al. Consenso mexicano sobre estreñimiento crónico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83:168-89.
3. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S2-S26.
4. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003;349:1360-8.
5. Prather CM. Subtypes of constipation: sorting the confusion. *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4(Suppl 2):S11-6.
6. Emmanuel A, Mattace-Raso F, Neri MC, et al. Constipation in older people: a consensus statement. *Int J Clin Pract*. 2017;71:e12920.
7. American Gastroenterological Association; Bharucha AE, Dorn SD, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144:211-7.

8. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095.
9. Camilleri M, Bharucha AE, Di Lorenzo C, et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:1269-82.
10. Ravi K, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. *Gastroenterology*. 2010;138:89-97.
11. Rao SSC, Rattanakovit K, Patcharatrakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:295-305.
12. Battaglia E, Grassini M, Pina Dore M, et al. Usefulness of bisacodyl testing on therapeutic outcomes in refractory constipation. *Dig Dis Sci*. 2018;63:3105-11.
13. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:3-18.
14. Bharucha AE, Wald A. Chronic constipation. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:2340-57.
15. Coss-Adame E, Gómez-Escudero O. Estreñimiento funcional. En: Remes-Troche JM, ed. *Síntomas gastrointestinales en México. Una encuesta clínica sobre los trastornos funcionales digestivos. SIGAME 2. Ciudad de México: Asecom Editores; 2018. p. 107-35.*
16. Clark K, Currow DC. A pilot study to assess the feasibility of measuring the prevalence of slow colon transit or evacuation disorder in palliative care. *J Palliat Med*. 2013;16:542-5.
17. Shahid S, Ramzan Z, Maurer AH, et al. Chronic idiopathic constipation: more than a simple colonic transit disorder. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:150-4.
18. Palit S, Lunniss PJ, Scott SM. The physiology of human defecation. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1445-64.
19. Bharucha AE. High amplitude propagated contractions. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:977-82.
20. Rodríguez L, Siddiqui A, Nurko S. Internal anal sphincter relaxation associated with bisacodyl-induced colonic high amplitude propagating contractions in children with constipation: a colo-anal reflex? *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:1023-e545.
21. Corsetti M, Pagliaro G, Demedts I, et al. Pan-colonic pressurizations associated with relaxation of the anal sphincter in health and disease: a new colonic motor pattern identified using high-resolution manometry. *Am J Gastroenterology*. 2017;112:479-89.
22. Rao SSC, Sadeghi P, Beatty J, et al. Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2405-16.
23. Surjanhata B, Barshop K, Staller K, et al. Colonic motor response to waking is blunted in slow transit constipation as detected by wireless motility capsule. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:144.
24. Cohen M, Cazals-Hatem D, Duboc H, et al. Evaluation of interstitial cells of Cajal in patients with severe colonic inertia requiring surgery: a clinical-pathological study. *Colorectal Dis*. 2017;19:462-7.
25. Kidane B, Lam J, Manji F, et al. Histological findings in resected bowel of motility-disordered patients. *Am Surg*. 2015;81:185-90.
26. Li Y, Cong J, Fei F, et al. Use of high-resolution colonic manometry to establish etiology and direct treatment in patients with constipation: case series with correlation to histology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:1864-72.
27. Heuckeroth RO. Hirschsprung disease – integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(3): 152-67.
28. Wang XJ, Camilleri M. Hirschsprung disease: insights on genes, penetrance, and prenatal diagnosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31:e13732.
29. Parkman HP, Gomez J, Rao SSC. Assessment of colonic transit: radiopaque markers, scintigraphy, and wireless motility capsule. En: Parkman HP, McCallum RW, Rao SSC, eds. *GI Motility Testing: A Laboratory and Office Handbook* Thorofare, NJ, USA. Slack Inc.; 2011. p. 199-205.
30. García-García FD, Remes-Troche JM. Pruebas de función colónica y anorrectal. En: Valdovinos-Díaz MA, Remes-Troche JM, Coss-Adame E, eds. *Neurogastroenterología y motilidad gastrointestinal en la práctica clínica*. Barcelona: Permanyer; 2017. p. 227-36.
31. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transit times using radiopaque markers. *Gut*. 1969;10:842-7.
32. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, et al. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology*. 1987;92:40-7.
33. Bharucha AE, Anderson B, Bouchoucha M. More movement with evaluating colonic transit in humans. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31:e13541.
34. Leech SC, McHugh K, Sullivan PB. Evaluation of a method assessing faecal loading on plain abdominal radiographs in children. *Pediatr Radiol*. 1999;29: 255-8.
35. Cangemi DJ, Flanagan R, Barshop K, et al. Colonic stool burden a useful surrogate for slow transit constipation as determined by a radiopaque transit study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:519-23.
36. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920-4.
37. Rao SSC, Kuo B, McCallum RW, et al. Investigation of colonic and whole-gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:537-44.
38. Camilleri M, Thorne NK, Ringel Y, et al. Wireless pH-motility capsule for colonic transit: prospective comparison with radiopaque markers in chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:874-e233.
39. Wang Y, Li G, Wang Y. The evaluation of GI-pill gastrointestinal electronic capsule for colonic transit test in patients with slow transit constipation. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35:29-34.
40. Stathopoulos E, Schlageter V, Meyrat B, et al. Magnetic pill tracking: a novel non-invasive tool for investigation of human digestive motility. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17:148-54.
41. Bonapace ES, Davidoff S, Krevsky B, et al. Whole gut transit scintigraphy in the clinical evaluation of patients with upper and lower gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2838-47.
42. Burgers R, Di Lorenzo C, Rao SSC. Colonic manometry. En: Parkman HP, McCallum RW, Rao SSC, eds. *GI Motility Testing: A Laboratory and Office Handbook*. Slack Inc.; 2011. p. 233-44.
43. Vork L, van Avesaat MHP, van Hoboken EA, et al. Normal colonic transit predicts the outcome of colonic manometry in patients with chronic constipation –an exploratory study. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34:1819-22.
44. Dinning PG, Carrington EV, Scott SM. The use of colonic and anorectal high-resolution manometry and its place in clinical work and in research. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:1693-708.
45. Dinning PG, Wiklendt L, Gibbins I, et al. Low-resolution colonic manometry leads to a gross misinterpretation of the frequency and polarity of propagating sequences: initial results from fiber-optic high-resolution manometry studies. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:e640-9.
46. Dinning PG, Wiklendt L, Malsen L, et al. Quantification of in vivo colonic motor patterns in healthy humans before and after a meal revealed by high-resolution fibre-optic manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1442-57.
47. De Jonge CS, Smout AJPM, Nederveen AJ, et al. Evaluation of gastrointestinal motility with MRI: advances, challenges and opportunities. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1).
48. Menys A, Hoard C, Spiller R, et al. Spatio-temporal motility MRI analysis of the stomach and colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31:e13557.
49. Sulaiman S, Marciani L. MRI of the colon in the pharmaceutical field: the future before us. *Pharmaceutics*. 2019;11(4).
50. Kirchhoff S, Nicolaus M, Schirra J, et al. Assessment of colon motility using simultaneous manometric and functional cine-MRI analysis: preliminary results. *Abdom Imaging*. 2011;36:24-30.
51. Krogh K, Chiaroni G, Whitehead W. Management of chronic constipation in adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(4):465-72.
52. Heemskerck SCM, Rotteveel AH, Melenhorst J, et al. Heterogeneous outcome reporting in adult slow-transit constipation studies: systematic review towards a core outcome set. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35:192-203.
53. Kamm MA, Müller-Lissner S, Talley NJ, et al. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:362-72.
54. Quigley EMM, Wald A, Fidelhotz J, et al. Safety and tolerability of tegaserod in patients with chronic constipation: pooled data from two phase III studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:605-13.
55. Sajid MS, Hebbbar M, Baig M, et al. Use of prucalopride for chronic constipation: a systematic review and meta-analysis of published, randomized, controlled trials. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22:412-22.
56. Miner PB, Camilleri M, Burton D, et al. Prucalopride induces high-amplitude propagating contractions in the colon of patients with chronic constipation: a randomized study. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:1341-8.
57. Lembo AJ, Schneider HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011;365:527-36.
58. Fukudo S, Miwa H, Nakajima A, et al. High-dose linaclotide is effective and safe in patients with chronic constipation: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study with a long-term open-label extension study in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31:e13487.
59. Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:170-77.



60. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci.* 2010;55:1090-7.
61. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, et al. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:294-301.
62. Li F, Fu T, Tong WD, et al. Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:456-68.
63. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2011;60(2):209-18.
64. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD007570.
65. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, et al. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:42.
66. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:577-83.
67. Poulsen JL, Nilsson M, Brock C, et al. The impact of opioid treatment on regional gastrointestinal transit. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22:282-91.
68. Sloots CE, Ryck A, Cools M, et al. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2912-21.
69. Mazen Jamal M, Mareya SM, Woldegeorgis F, et al. Lubiprostone significantly improves treatment response in nonmethadone opioid-induced bowel dysfunction patients with chronic, non-cancer pain: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2012;142:S144-5.
70. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1566-74.
71. Patton V, Balakrishnan V, Pieri C, et al. Subtotal colectomy and ileorectal anastomosis for slow transit constipation: clinical follow-up at median of 15 years. *Tech Coloproctol.* 2020;24:173-9.
72. Vergara-Fernández O, Mejía-Ovalle R, Salgado-Nesme N, et al. Functional outcomes and quality of life in patients treated with laparoscopic total colectomy for colonic inertia. *Surg Today.* 2014;44:34-8.

## Estreñimiento de tipo defecación disinérgica

Enrique Coss Adame y María Argentina Díaz Castro

### RESUMEN

El estreñimiento crónico (EC) es uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes y a nivel mundial representa un importante motivo de consulta tanto para el médico de atención primaria como para el médico especialista. Conlleva efectos negativos en la calidad de vida y productividad del paciente, y genera además una alta carga económica en los servicios de salud. La definición utilizada para identificar el estreñimiento influye de manera considerable en la estimación de su prevalencia. De acuerdo a los criterios de Roma IV, se ha reportado una prevalencia de hasta el 21% en la población general<sup>1-3</sup>. En México, de acuerdo a los estudios realizados, se estima una prevalencia de EC del 14.4%<sup>4</sup>. La defecación disinérgica (DD) corresponde al subtipo de EC con «trastornos de evacuación anorrectales (trastornos de salida)» y representa aproximadamente una tercera parte de las causas de EC primario<sup>5</sup>.

**Palabras clave:** Disinergia defecatoria. Estreñimiento crónico. Estreñimiento primario. Estreñimiento obstructivo.

### DEFINICIÓN

La disinergia defecatoria (*disinergia* proviene del griego *dys*, 'dificultad, anomalía' y *synergia*, 'colaboración') es la falta de coordinación entre la musculatura del abdomen, del piso pélvico y la rectoanal durante el proceso de defecación.

Fisiológicamente durante el acto de defecación debe existir una coordinación entre el esfuerzo de pujo y la relajación de la musculatura del piso pélvico y el esfínter anal<sup>6</sup>.

El proceso de defecación en personas sanas se inicia con un periodo de predefecación durante el cual aumenta la frecuencia y amplitud de las ondas de propagación (tres o más ondas de presión sucesivas). Ciertos estímulos como caminar y los alimentos (reflejo gastrocólico o gastroileal) estimulan este proceso. Al llegar las heces al recto, una vez contactan con receptores en el conducto anal superior, se desencadena el deseo o necesidad de defecar y se genera una fuerza propulsora intrarrectal con presiones superiores a los 45 mmHg. En este momento la flexión completa de las caderas durante la sedestación

produce el alargamiento del conducto anal en dirección anteroposterior y abre el ángulo anorrectal, lo que promueve el vaciamiento del recto. Por otro lado, la contracción del diafragma y los músculos abdominales eleva la presión intrapélvica, y el suelo pélvico se relaja de manera coordinada. La actividad del músculo estriado expulsa el contenido rectal, con una escasa contribución de las ondas propulsoras colónicas o rectales. La relajación simultánea del músculo puborrectal (que mantiene el ángulo anorrectal) y el esfínter anal externo en el momento en que la presión está aumentando en el recto provoca la expulsión de las heces<sup>7,8</sup>.

En pacientes con estreñimiento de tipo DD ocurre una falta de coordinación de la musculatura implicada en el acto de la defecación; en este contexto se pueden observar diferentes alteraciones, ya sea una contracción anal paradójica, una relajación anal inadecuada o una fuerza de propulsión rectal o abdominal alterada. El Dr. Rao en 1998 fue el primero en usar, describir y clasificar la DD utilizando la manometría anorrectal (MAR) convencional, y describió originalmente tres patrones, a los que posteriormente se agregó un cuarto patrón<sup>9,10</sup>.

Desde entonces se han utilizado diversos términos para describir esta falta de coordinación de la musculatura implicada en la defecación, entre los cuales se hallan *anismo*, el cual hace referencia a una falla en la inhibición normal de la actividad de reposo del canal anal, disinergia del piso pélvico, defecación obstructiva, contracción puborrectal paradójica, obstrucción de salida pélvica y síndrome del piso pélvico espástico<sup>11-13</sup>.

Los cuatro patrones de DD que se han descrito mediante MAR son:

- Tipo I: se caracteriza por un aumento paradójico de la presión anal residual en presencia de una presión intrarrectal propulsora adecuada ( $\geq 45$  mmHg).
- Tipo II: se caracteriza por una incapacidad para generar una fuerza propulsiva intrarrectal adecuada, junto con un aumento paradójico de la presión intraanal residual.
- Tipo III: se caracteriza por la generación de fuerzas expulsivas adecuadas, pero con una reducción en la presión intraanal ausente o incompleta ( $< 20\%$ ).
- Tipo IV: se caracteriza por una incapacidad para generar fuerzas expulsivas adecuadas, es decir, sin aumento de la presión intrarrectal y con una reducción ausente o incompleta de la presión intraanal residual.

## FISIOPATOLOGÍA

La DD se considera un trastorno adquirido del comportamiento de la defecación, y se cree que es el resultado de múltiples anomalías, las cuales incluyen: lesión obstétrica, de espalda o disfunción del eje intestino-cerebro, hábitos de inodoro defectuosos, defecación dolorosa, aprendizaje inapropiado del proceso de defecación durante la infancia (por problemas de comportamiento o conflictos entre padres e hijos), hiposensibilidad rectal, estreñimiento de tránsito lento, esfuerzo excesivo, espasmo anal involuntario durante la defecación, pérdida de neuronas inhibitorias en los músculos del canal anal y anomalías en la postura en el momento del acto defecatorio<sup>9,10,14</sup>. Otros factores que contribuyen al desarrollo de la DD son la ansiedad y el estrés psicológico, a través de un incremento en la tensión del músculo esquelético; así mismo en los estudios se ha mencionado la posible asociación entre el antecedente de abuso sexual y el desarrollo de DD<sup>14-16</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Como indica su nombre, en el estreñimiento de tipo DD encontraremos síntomas de estreñimiento tales como esfuerzo excesivo, sensación de evacuación incompleta, heces duras y extracción digital de las heces. En un

estudio del Dr. Rao se encontró que los síntomas más frecuentes en pacientes con DD fueron: esfuerzo excesivo (85%), sensación de evacuación incompleta (75%), heces duras (65%) y frecuencia de evacuaciones menor a tres por semana (62%)<sup>9</sup>. Cabe mencionar que la presencia de estos síntomas no distingue de manera consistente a los pacientes con disinergia de aquéllos sin disinergia, por lo cual el diagnóstico de estreñimiento de tipo DD se debe basar tanto en síntomas como en pruebas fisiológicas<sup>6</sup>.

## EXAMEN RECTAL DIGITAL

El examen rectal digital tiene un rol importante en la exploración física de los pacientes con trastornos anorrectales, pero rara vez se realiza de manera adecuada, probablemente por la falta de conocimiento sobre cómo hacerlo de manera integral o debido a factores socioculturales del paciente, como pensar que es demasiado invasivo o que el médico piense que tiene un valor clínico limitado.

A través de la inspección de la región perianal y el examen rectal digital se pueden evidenciar excoriaciones, fisuras, hemorroides, cicatrices, estenosis, espasmo, sensibilidad, masas, sangre o heces y su consistencia, además de saber si el paciente percibe o no la presencia de estas heces (en el último caso esto sería sugestivo de hiposensibilidad rectal). Por otro lado, el examen rectal también nos permite evaluar la presencia o no del reflejo anocutáneo. A través de la maniobra de contracción podemos evaluar el tono en reposo y de contracción del esfínter anal y el músculo puborrectal. Durante la maniobra de pujo el examinador debe percibir la relajación del esfínter anal externo y/o el músculo puborrectal, junto con el descenso perineal, y simultáneamente, con la otra mano colocada sobre el abdomen, debe sentir un fuerte esfuerzo de empuje abdominal; la ausencia de estos hallazgos nos debe hacer sospechar de DD y realizar evaluación adicional<sup>17</sup>.

Tantiphlachiva, et al., en un estudio de tipo prospectivo que incluyó 187 pacientes con diagnóstico de DD, demostraron una sensibilidad y especificidad del examen rectal digital para identificar disinergia en pacientes con EC del 75 y el 87%, respectivamente, con un valor predictivo positivo del 97%, por lo cual podríamos concluir que el examen rectal es confiable para identificar DD en pacientes con EC y que requieran una evaluación adicional<sup>18</sup>.

## PRUEBA DE EXPULSIÓN DE BALÓN

Esta prueba es un método directo para evaluar la capacidad para expulsar las heces sólidas del recto. La

prueba se realiza con el paciente en decúbito lateral izquierdo con las caderas y las rodillas flexionadas; se introduce en el recto un globo lubricado, preferiblemente sin látex, conectado a un catéter de plástico y se infla con 50 ml de agua tibia; posteriormente el paciente se sienta en un cómodo, en la intimidad, y se le pide que expulse el globo; se registra entonces si ha sido capaz o no de expulsar el globo y el tiempo que ha necesitado para su expulsión. Aunque los límites de normalidad varían, el límite generalmente aceptado para la expulsión es de entre 1 y 3 min, y un tiempo de expulsión mayor a este límite puede ser indicativo de un trastorno de la evacuación<sup>19,20</sup>.

La sensibilidad y la especificidad de esta prueba son variables: del 68-94 y el 71-81%, respectivamente<sup>18,19,21</sup>. Aunque por sí sola no es suficiente para diagnosticar un trastorno de la evacuación, algunos estudios indican que un resultado positivo puede predecir la respuesta a la terapia de biorretroalimentación<sup>22,23</sup> y que puede utilizarse como punto de partida para detectar DD en sujetos con estreñimiento crónico<sup>24</sup>.

## MANOMETRÍA ANORRECTAL

La MAR es una prueba que permite registrar simultáneamente los cambios de presión intraluminal en múltiples niveles y evaluar la actividad motora anorrectal, tanto en reposo como durante maniobras que simulan situaciones fisiológicas (reflejo inhibitorio rectoanal, esfuerzo de retención, maniobra de defecación, reflejo de Valsalva). Los parámetros más útiles para evaluar la defecación simulada y diagnosticar la DD son el gradiente rectoanal y el índice de defecación<sup>21,25,26</sup>. El gradiente rectoanal se define como la presión rectal menos la presión anal residual; por lo tanto, un gradiente positivo indica una maniobra defecatoria normal usando la manometría de alta resolución. El índice de defecación es una relación derivada de la división de la presión intrarrectal máxima entre la presión anal residual mínima durante una maniobra de defecación simulada. Un valor inferior a 1.2 se considera anormal y sugiere DD<sup>9,10,26</sup>.

En la actualidad el hecho de disponer de la manometría de alta resolución y de alta definición nos permite una mejor evaluación de la anatomía y fisiología del ano-recto. Estas técnicas proporcionan una visualización del espacio-tiempo (topográfico o modo de 2-3 planos), ya que las mediciones espacialmente continuas se obtienen por la interpolación entre sensores cercanos, así como una evaluación más clara de los cambios de presión anal/rectal, sin interferencia del desplazamiento del catéter con los movimientos del piso pélvico<sup>8</sup>. Así mismo, los

cuatro patrones de DD descritos por el Dr. Rao a través de la manometría convencional también pueden ser evaluados utilizando la manometría de alta resolución y de alta definición. Por otra parte, la topografía de alta resolución también puede establecer el involucro de los diferentes componentes del esfínter anal que pueden explicar la fisiopatología subyacente de la DD. A través de ésta se han establecido ocho subtipos de DD<sup>27,28</sup>; las disinergias de los tipos I y II se subdividen en:

- Tipo I o II-P (contracción paradójica del músculo puborrectal solo).
- Tipo I o II-A (contracción del esfínter anal externo solo).
- Tipo I o II-D (contracción tanto del puborrectal como del esfínter anal externo, que también se denomina disinergia difusa).

La importancia de esta clasificación radica en que los pacientes con contracciones anormales del músculo puborrectal solo (es bastante frecuente) parecen responder favorablemente al tratamiento de biorretroalimentación<sup>25,29</sup>. Cabe destacar que podemos encontrar patrones manométricos correspondientes a DD (sobre todo, los tipos I y IV) en individuos asintomáticos, en cuyo caso no es necesario realizar evaluaciones adicionales o iniciar ningún tipo de tratamiento<sup>8</sup>.

## DEFECOGRAFÍA

La defecografía es un estudio de fluoroscopia dinámica de evacuación que se realiza en posición sentada, después de colocar 150 ml de pasta de bario en el recto del paciente. Proporciona información sobre cambios estructurales como rectocele, prolapso rectal e invaginación intestinal, DD y síndrome del perineo descendente. Por las diferencias metodológicas y el pobre acuerdo interobservador, su utilidad ha sido limitada. La defecografía por resonancia magnética (RM) o la RM pélvica dinámica pueden evaluar la anatomía del piso pélvico, el movimiento dinámico y la evacuación rectal simultáneamente. Proporciona una excelente resolución de los esfínteres anales, los músculos elevadores del ano y los tejidos blandos que rodean el recto sin exposición a la radiación. Las limitaciones incluyen su alto costo, falta de disponibilidad y posible baja sensibilidad para detectar la invaginación intestinal rectal porque es más difícil evacuar el contraste en comparación con la defecografía con bario. La defecografía con bario o la defecografía por RM a menudo se usan como prueba complementaria cuando la MAR y las pruebas de expulsión de balón son equívocas o para pacientes con una manometría normal pero con tiempos de expulsión de balón prolongados<sup>8</sup>.

## CONCLUSIONES

La DD representa una causa importante de EC primario. Para lograr una aproximación diagnóstica es clave realizar una adecuada historia clínica y examen físico, incluyendo un examen digital rectal. Ante la sospecha de estreñimiento de tipo DD se deben realizar evaluaciones adicionales como la prueba de expulsión de balón y la MAR; esta última nos ayudará a establecer el diagnóstico definitivo y orientar la terapia específica para cada paciente.

## RECOMENDACIONES

Todo paciente que presente síntomas de estreñimiento debe ser evaluado de manera integral y siempre ha de contar con un examen rectal digital realizado de manera adecuada.

La indicación de estudios adicionales debe basarse en la respuesta o no a las medidas generales y terapias farmacológicas, así como en los hallazgos de la exploración física.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pannemans J, Van den Houte K, Fischler B, et al. Prevalence and impact of self-reported painful and non-painful constipation in the general population. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(4):e13783.
- Moezi P, Salehi A, Molavi H, et al. Prevalence of Chronic Constipation and Its Associated Factors in Pars Cohort Study: A Study of 9000 Adults in Southern Iran. *Middle East J Dig Dis.* 2018;10(2):75-83.
- Palsson O, Whitehead W, Törnblom H. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1262-1273.e3.
- Remes-Troche J, Coss-Adame E, López-Colombo A, et al. Consenso mexicano sobre estreñimiento crónico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83(2):168-89.
- Rao SSC, Patcharatkul T. Diagnosis and treatment of dyssynergic defecation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22:423-35.
- Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, et al. Anorectal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1430-42.
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 10.ª ed. Elsevier; 2016.
- Rao S, Yeh Y, Ghoshal U. *Clinical and basic neurogastroenterology and motility.* 1.ª ed. Elsevier; 2020.
- Rao SS, Mudipalli RS, Stessman M, et al. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (anismus). *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(5):589-96.
- Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1042-50.
- Preston DM, Lennard-Jones JE. Anismus in chronic constipation. *Dig Dis Sci.* 1985;30:413-8.
- Glia A, Gyllin M, Gullberg K, et al. Biofeedback retraining in patients with functional constipation and paradoxical puborectalis contraction: comparison of anal manometry and sphincter electromyography for feedback. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:889-95.
- Kawimbe BM, Papachrysostomou M, Binnie NR, et al. Outlet obstruction constipation (anismus) managed by biofeedback. *Gut.* 1991;32:1175-9.
- Rao SS, Tuteja AK, Vellema T, et al. Dyssynergic defecation: demographics, symptoms, stool patterns, and quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:680-5.
- Leroi AM, Berkelmans I, Denis P, et al. Anismus as a marker of sexual abuse. Consequences of abuse on anorectal motility. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1411-6.
- Ringel Y, Whitehead WE, Toner BB, et al. Sexual and physical abuse are not associated with rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2004;53:838-42.
- Rao SSC. Rectal exam: yes, it can and should be done in a busy practice! *Am J Gastroenterol.* 2018;113(5):635-63.
- Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A, et al. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(11):955-60.
- Rao SS, Hatfield R, Soffer E, et al. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:773-83.
- Chiarioni G, Kim SM, Vantini I, et al. Validation of the balloon evacuation test: reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:2049-54.
- Rao SS, Azpiroz F, Diamant N, et al. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2002;14:553-9.
- Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology.* 2005;129:86-97.
- Shim L, Jones M, Prott GM, et al. Predictors of outcome of anorectal biofeedback therapy in patients with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1245-51.
- Shah ED, Farida JD, Menees S, et al. Examining balloon expulsion testing as an office-based, screening test for dyssynergic defecation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1613-20.
- Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1605-15.
- Ciriza de Los Ríos C, Mínguez M, Remes-Troche JM, et al. High-resolution and high-definition anorectal manometry: rediscovering anorectal function. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110:794-805.
- Cheeny G, Remes-Troche JM, Attaluri A, et al. Investigation of anal motor characteristics of the sensorimotor response (SMR) using 3-D anorectal pressure topography. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300:G236-40.
- Cheeny G, Nguyen M, Valetin J, et al. Topographic and manometric characterization of the rectoanal inhibitory reflex. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:e147-54.
- Rao SS, Seaton K, Miller M, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:331-8.

## CAPÍTULO 7

# Tratamiento farmacológico del estreñimiento crónico

Eliana Carolina Morel Cerda y José María Remes Troche

### RESUMEN

El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con estreñimiento crónico (EC) que no responden a las medidas higiénico-dietéticas. Actualmente existen diferentes fármacos con mecanismos de acción diversos para el manejo de esta enfermedad: laxantes osmóticos, laxantes estimulantes, enterocinéticos, secretagogos, antagonistas de los receptores opioides  $\mu$  con acción periférica (antagonistas de los receptores opioides  $\mu$  periféricos [PAMORA]), enemas y terapias alternativas. En el siguiente capítulo analizaremos la evidencia a favor de estas terapias y las recomendaciones basadas en la evidencia disponible.

**Palabras clave:** Estreñimiento crónico. Estreñimiento funcional. Laxantes. Secretagogos. Procinéticos.

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con EC que no responden a las medidas higiénico-dietéticas como el ejercicio físico, la ingesta adecuada de líquidos y el consumo de alimentos ricos en fibra o suplementos. El Consenso Mexicano sobre Estreñimiento Crónico recomienda utilizar agentes farmacológicos debido al impacto negativo que tiene este padecimiento en la calidad de vida de los pacientes<sup>1</sup>.

Las opciones de tratamiento son múltiples y difieren en cuanto a mecanismos de acción, costos, calidad de la evidencia respecto a su eficacia y seguridad, así como su disponibilidad en México. Los objetivos del tratamiento van desde mejorar el patrón evacuatorio (consistencia y frecuencia) o reducir el dolor abdominal cuando se asocia a síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) hasta lograr evacuaciones completas o satisfactorias desde la perspectiva del paciente. Es importante tomar en cuenta que se debe hacer un plan terapéutico individualizado, teniendo presentes las necesidades de cada paciente, ya que la mayoría acuden a la consulta cuando han fracasado al uso de fibra o son dependientes de laxantes estimulantes por periodos largos de tiempo.

El siguiente capítulo tiene como objetivo discutir las diferentes opciones farmacológicas (Tabla 1) disponibles en el mercado, la evidencia de estos agentes en el EC y su eficacia y seguridad.

### LAXANTES OSMÓTICOS

Los laxantes osmóticos (Tabla 1) son la primera línea de tratamiento de mantenimiento recomendada en pacientes con EC. Estos agentes hipertónicos, mediante el fenómeno de ósmosis, atraen líquido hacia el lumen intestinal para ablandar la materia fecal y acelerar el tránsito colónico<sup>2</sup>.

### Polietilenglicol

El polietilenglicol (PEG) 3350 es el laxante osmótico que tiene la evidencia más fuerte a favor de su uso, con un número necesario a tratar (NNT) de 3 (intervalo de confianza [IC] 95%: 2-4). Ha sido evaluado en 19 ensayos clínicos, la mayoría comparado con placebo, seguido de lactulosa y tegaserod<sup>1-4</sup>. Fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (*Food and Drug Administration*



Tabla 1. Terapia farmacológica en el EC

Fármaco	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	NNT	Eventos adversos	Dosis
<b>Laxantes osmóticos</b>					
PEG 3350	A1	Fuerte a favor	3	Flatulencia, distensión abdominal, diarrea y náusea	17 g diluidos en 250 ml de agua
Lactulosa	B1	Fuerte a favor	4	Cólicos, distensión abdominal y flatulencias	12-24 g al día
Sales de magnesio	D2	Débil a favor	-	Toxicidad renal, hipermagnesemia	2-5 g al día
<b>Laxantes estimulantes</b>					
Bisacodilo	B1	Fuerte a favor	3	Dolor abdominal, meteorismo, desequilibrio electrolítico, erupciones cutáneas	5-10 mg al día (1 dosis en la noche)
Picosulfato	B1	Fuerte a favor	3	Dolor abdominal y diarrea	4-6 mg al día en 1 dosis
Antraquinonas				Melanosis coli	185-370 mg al día
<b>Laxantes lubricantes</b>					
Parafina				Erupciones cutáneas, malabsorción vitaminas liposolubles	15-45 ml al día
Procinéticos y secretagogos					
Tegaserod	B1	Fuerte a favor	4	Restringido a mujeres, < 55 años, sin riesgo cardiovascular	6 mg 2 veces al día
Prucaloprida	B1	Fuerte a favor	5	Cefalea, náusea, diarrea y dolor abdominal	1-2 mg al día
Lubiprostona	A1	Fuerte a favor	4	Náusea, vómito y diarrea	SII: 8 µg 2 veces al día EC: 24 µg 2 veces al día
Linaclotida	A1	Fuerte a favor	6	Diarrea	145-290 µg al día
Plecanatida	B1	Fuerte a favor	-	Diarrea	3-6 mg al día
<b>PAMORA</b>					
Naloxegol	A1	Fuerte a favor	4	Dolor abdominal, diarrea y náusea	25 mg al día
Metilnaltrexona	B1	Fuerte a favor	3	Dolor abdominal, diarrea, náusea y vómitos	8-12 mg subcutáneos
Alvimopán	B2	Débil a favor	5	Dolor abdominal, diarrea, náusea y vómitos	12 mg 2 veces al día; máximo: 7 días
Probióticos	B2	Débil a favor	-		
<i>B. lactis</i> HN019					
<i>B. lactis</i> DN-173 010					
<i>L. casei</i> Shirota					
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917					
Simbióticos	D2	Débil a favor	-		
Enemas y/o supositorios	D2	Débil en contra	-		
Bisacodilo				Disconfort anal y dolor abdominal	5-10 mg al día en 1 dosis por la noche
Fosfato de sodio				Desequilibrio hidroelectrolítico	133 ml por dosis
Docusato de sodio				Disconfort anal y dolor abdominal	120 ml
Medicina alternativa	D1	Fuerte en contra	-		
Elobixibat	B2	Débil a favor	-	Diarrea	5-15 mg al día
Colchicina	D2	Débil a favor	-	Diarrea, náuseas y vómitos	1 mg al día

Adaptado de Remes-Troche, et al.<sup>1</sup>.

[FDA]) de EE.UU. en 1999 para el estreñimiento ocasional y en 2006 se autorizó su venta libre, a una dosis de 17 g diluidos en al menos 250 ml de agua, demostrando un perfil seguro y buena tolerancia. El PEG es un polímero en polvo con las siguientes características: es inodoro, insípido, no

metabolizable, o absorbible, y no es fermentado por la flora bacteriana. Su efecto laxante se debe al secuestro de agua en el lumen intestinal; por lo tanto, aumenta la presión osmótica<sup>5</sup>. Se considera que es seguro en pacientes embarazadas y en población pediátrica.

En un metaanálisis realizado por Katelaris, et al. se comparó la efectividad de PEG con o sin electrolitos en adultos con EC. Se incluyeron 19 estudios que involucraron a 2,247 pacientes (9 con PEG, 8 con PEG más electrolitos y 2 comparando PEG vs. PEG más electrolitos) y se encontró que ambos eran efectivos tanto en el incremento en el número de evacuaciones por semana como en la disminución de la consistencia de las heces, por lo que agregar electrolitos al PEG no ofrece beneficios clínicos<sup>6</sup>.

Uno de los estudios aleatorizados, doble ciego, más grandes (n = 304) y prolongados (seis meses) fue realizado por DiPalma, et al. en pacientes que cumplieron los criterios de Roma III para el estreñimiento funcional (EF). Al final del estudio, la media de evacuaciones por semana en el grupo tratado con PEG fue de 7.9 frente a 5.6 en el grupo de placebo (p < 0.001). Los pacientes que utilizaron PEG reportaron con mayor frecuencia flatulencia, diarrea y náusea que los del grupo de placebo<sup>7</sup>.

Comparando PEG con lactulosa, en un metaanálisis de Cochrane<sup>8</sup> que incluyó 10 ensayos controlados se encontró que PEG es mejor que la lactulosa en desenlaces como el número de evacuaciones por semana, la consistencia de las heces, el alivio del dolor abdominal y la necesidad de laxantes de rescate. Así mismo, los estudios que comparan PEG con leche de magnesia o con *psyllium* van a favor de PEG<sup>4,9,10</sup>.

Es importante mencionar que, si bien mejora la consistencia y frecuencia de las evacuaciones, no tiene un efecto sobre el dolor abdominal, por lo que si se usa en pacientes con SII-E, es probable que deba combinarse con algún antiespasmódico para el manejo del dolor.

## Lactulosa

La lactulosa es un disacárido sintético compuesto de fructosa y galactosa, dos azúcares unidas por un enlace β-1,4 glucosídico, el cual no puede ser hidrolizado por las enzimas digestivas de los mamíferos. La lactulosa ingerida pasa al estómago y el intestino delgado sin ser degradada, y en el colon un gran número de bacterias la metabolizan, produciendo ácidos acético, láctico y fórmico, así como dióxido de carbono. Estos ácidos reducen la absorción de amonio, y la presencia de este químico atrae agua hacia la luz del colon. Su efecto laxante se observa en las primeras 24-72 h. Además, tiene propiedades de prebiótico, ya que estimula el crecimiento de bacterias favorables como bifidobacterias (*Bifidobacteria bifidum*, *Bifidobacteria longum*, *Bifidobacteria infantilus*) y lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*), e inhibe bacterias patogénicas como *Salmonella*. Los efectos adversos más frecuentes, como flatulencias, cólicos y distensión abdominal, ocurren por

la capacidad de fermentarse en la luz colónica, lo cual limita su uso<sup>11</sup>.

Desde hace mucho tiempo, los ensayos clínicos de lactulosa frente a placebo han demostrado su superioridad en la mejoría de la consistencia y la frecuencia de las evacuaciones, así como menor número de impactaciones fecales; todos estos efectos son dependientes de la dosis. El NNT para la lactulosa es de 4 (IC 95%: 2-7)<sup>1,12,13</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, en el análisis de Cochrane<sup>8</sup> PEG fue superior a la lactulosa en cuanto a mayor frecuencia de evacuaciones, heces más blandas y menor dolor abdominal. Se necesitan más estudios de calidad que comparen los efectos de la lactulosa y otros mono/disacáridos, incluyendo comparaciones con los nuevos agentes<sup>14</sup>.

## Sales de magnesio

Se encuentran disponibles como laxantes en diferentes preparaciones como hidróxido de magnesio (leche de magnesia), citrato de magnesio y sulfato de magnesio. Estas sales son pobremente absorbidas y ejercen un efecto osmótico con una acción muy rápida, en promedio a las 6 h. Están indicadas en pacientes con estreñimiento agudo asociado a inmovilización y no se recomiendan por periodos prolongados debido a su potencial de toxicidad renal, ni en pacientes con depuración renal alterada<sup>1</sup>. Además, se han descrito efectos cardiovasculares asociados a la hipermagnesemia, como hipotensión, bradiarritmias y trastornos de la conducción<sup>1,15</sup>. Sólo existe un estudio en el cual se utilizó hidróxido de magnesio de forma crónica (25 ml) versus 8.7 g de un laxante formador de bolo en pacientes mayores de 65 años. Se reportó que el hidróxido de magnesio lograba un mayor número de evacuaciones, así como heces más blandas<sup>16</sup>.

## LAXANTES ESTIMULANTES

Respecto a los laxantes estimulantes como bisacodilo o picosulfato de sodio, el Consenso Mexicano sobre Estreñimiento Crónico establece que pueden utilizarse durante periodos cortos en pacientes con EF que no han respondido al tratamiento con formadores de bolo o laxantes osmóticos<sup>1</sup>. Estos agentes generalmente son profármacos, que de forma directa provocan un aumento de la peristalsis colónica y favorecen la secreción de agua y electrolitos. Los efectos secundarios más frecuentes son: dolor abdominal, meteorismo y desequilibrio electrolítico. Además, se han reportado erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones parecidas al lupus y enteropatía con pérdida de proteínas.

## Bisacodilo

El bisacodilo es un derivado del difenilmetano, el cual es hidrolizado por las enzimas bacterianas e intestinales a un metabolito deacetilado activo que estimula contracciones de propagación de alta amplitud en el colon y la secreción intestinal<sup>17</sup>. Esto lo hace activando la adenilato-ciclasa en los enterocitos y, por ende, aumentando los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMP) cíclico, produciendo la secreción activa de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$ , el reflujo pasivo de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y agua, e inhibiendo la absorción hacia el enterocito de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ <sup>18</sup>. Por otro lado, el bisacodilo también disminuye la expresión de aquaporina 3 en el colon, inhibiendo el paso del agua desde el tracto intestinal hacia el endotelio vascular, haciendo un efecto laxante<sup>19</sup>. La dosis recomendada es de una tableta cubierta de 5-10 mg al día por vía oral, o en supositorio a una dosis de 10 mg al día. El NNT con el uso de bisacodilo se estima en 3 (IC 95%: 2-3.5)<sup>1,17</sup>.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 368 pacientes que cumplían los criterios de Roma III para EF, el uso de bisacodilo a una dosis de 10 mg al día durante cuatro semanas aumentó la frecuencia de las evacuaciones, así como de evacuaciones espontáneas completas<sup>20</sup>. En otro estudio aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con EF, se les dio bisacodilo 10 mg al día durante cuatro semanas, y no sólo se reportó una mejoría en el patrón evacuatorio y los síntomas relacionados con el estreñimiento, sino también una mejoría significativa en la calidad de vida y en subescalas de satisfacción y discomfort psicossocial-físico<sup>21</sup>. Falta por investigar si la combinación de bisacodilo con un laxante osmótico es superior a bisacodilo solo o a un laxante osmótico solo. Existe la combinación de bisacodilo con PEG para preparación colónica.

## Picosulfato de sodio

Es un laxante estimulante de acción local el cual es hidrolizado por las bacterias colónicas en la misma forma activa que el bisacodilo; por lo tanto, tienen el mismo efecto, incluyendo el aumento de la peristalsis y la secreción en el colon. En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se evaluó la eficacia del picosulfato de sodio en el EC. Se incluyeron 367 pacientes que cumplían criterios para EF según Roma III; fueron aleatorizados a recibir picosulfato de sodio (10 mg/día) o placebo durante cuatro semanas. Hubo un aumento en el número de evacuaciones espontáneas completas por semana de 0.9 a 3.4 en el grupo de picosulfato y de 1.1 a 1.7 en el grupo de placebo. Así mismo, se reportó una mejoría significativa en la calidad de vida del grupo de

intervención, medida mediante el cuestionario *Patient Assessment of Constipation*<sup>22</sup>.

La eficacia del picosulfato de sodio se comparó con el bisacodilo en un estudio abierto y de grupos paralelos que incluyó a 144 pacientes con EC<sup>23</sup>. Luego de cuatro semanas de tratamiento (bisacodilo 5-10 mg/día: 70 pacientes; picosulfato de sodio 5-10 mg/día: 74 pacientes) ambos fármacos alcanzaron un número de evacuaciones por semana similar de 3.2. Sin embargo, hubo una tendencia de mejor tolerancia en los pacientes tratados con bisacodilo de acuerdo con el número de eventos adversos reportados (7 vs. 14). El NNT con el uso de bisacodilo se estima en 3 (IC 95%: 2-3.5).

## Antraquinonas (senósidos A y B, cáscara sagrada, hojas de sen)

El nivel de evidencia de esta clase de laxantes es muy bajo y las recomendaciones, débiles, por lo que el Consenso Mexicano sobre Estreñimiento Crónico no recomienda su uso, más allá del estreñimiento ocasional y durante periodos cortos<sup>1</sup>. El estudio más reciente ha comparado la lubiprostona con la sena en pacientes postoperados de cirugía ortopédica con estreñimiento inducido por opioides (EIO). Después de seis días de tratamiento ambos fármacos mejoraron los síntomas relacionados con el estreñimiento, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos<sup>24</sup>.

Las antraquinonas se asocian con el desarrollo de melanosin coli, es decir, una pigmentación marrón en la mucosa colónica debida al depósito de macrófagos que contienen lipofuscina, la cual no tiene implicaciones clínicas hasta el momento, incluyendo el riesgo de cáncer colorrectal<sup>1,14</sup>.

## LAXANTES EMOLIENTES O LUBRICANTES

Dentro de este grupo se encuentran el docusato de sodio, la parafina, la glicerina y los aceites minerales, los cuales tienen un efecto detergente y ablandan las heces. Existen dos estudios con docusato de sodio, pero sus resultados son conflictivos, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con EC. La parafina líquida, en comparación con el placebo, aumenta la frecuencia de los movimientos intestinales en población pediátrica. Tampoco existen estudios con relación al uso de aceite mineral, glicerina y aceite ricinoleico en el EC, por lo que tampoco se recomienda su uso. Además, se han reportado efectos adversos a largo plazo como riesgo de broncoaspiración en ancianos, malabsorción de vitaminas liposolubles e incontinencia anal<sup>1,25</sup>.

## PROCINÉTICOS Y SECRETAGOGOS

### Tegaserod

Es un agonista selectivo de receptores de 5-hidroxitriptamina<sub>4</sub> sin actividad sobre los receptores de 5-hidroxitriptamina<sub>3</sub> con eficacia demostrada en EF y SII-E, mejorando la frecuencia y consistencia de las evacuaciones. La FDA restringió su comercialización en marzo de 2007 debido a un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares. Ante el hecho de que no existía evidencia clara de esta asociación, en México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) decidió continuar la comercialización del fármaco restringiendo su uso a pacientes sin riesgo cardiovascular (mujeres menores de 55 años, sin hipertensión y sin hipercolesterolemia)<sup>1,26</sup>.

De acuerdo con una revisión sistemática de Cochrane, en la cual se evaluó la eficacia y tolerabilidad de tegaserod en el tratamiento de EC y SII-E durante cuatro semanas, hubo una mejoría significativa en el número de evacuaciones con 4 mg de tegaserod, sin tener un impacto en el dolor abdominal y discomfort. El RR de ser respondedor considerando el número de evacuaciones por semana con 12 mg de tegaserod fue de 1.54 comparado con 0.6 con el placebo<sup>27</sup>.

### Prucaloprida

Es un agonista selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>4</sub> intestinales, por lo que tiene menor afinidad por el gen *hERG* (codifica un canal de potasio), que está relacionado con efectos adversos cardiovasculares. Es un enterocinético efectivo con un nivel de evidencia moderada, pero una recomendación fuerte a favor de su uso en el tratamiento del EC, incluyendo las condiciones refractarias a laxantes convencionales<sup>1,14</sup>.

En un metaanálisis que incluyó 16 estudios aleatorizados con 3,943 pacientes con EC, las dosis de 1, 2 y 4 mg demostraron incrementar el número de evacuaciones espontáneas por semana<sup>28</sup>. En otro metaanálisis realizado por Camilleri, et al., se evaluaron seis ensayos clínicos controlados, con el objetivo de establecer la eficacia y seguridad de 2 mg de prucaloprida en hombres y mujeres con EC<sup>29</sup>. En el grupo de prucaloprida, tras 12 semanas de tratamiento, una mayor cantidad de pacientes alcanzaron una media de  $\geq 3$  evacuaciones espontáneas completas por semana al comparar con el grupo de placebo (27.8 vs. 13.2%; *odds ratio*: 2.68, IC 95%: 2.16-3.33). Los desenlaces de eficacia y seguridad no fueron estadísticamente diferentes por sexo.

Por otra parte, los estudios han demostrado que los pacientes se encuentran satisfechos con el tratamiento y reportan una mejoría significativa en la calidad de vida medida con el cuestionario *Patient Assessment of Constipation Quality of Life* (PAC-QOL), cuando reciben 2 o 4 mg de prucaloprida durante 12 semanas. Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento fueron cefalea, dolor abdominal, náuseas y diarrea (principalmente en el día 1); no hubo diferencias con el placebo en cuanto a eventos cardiovasculares<sup>30,31</sup>. Es importante mencionar que su uso en pacientes mayores de 65 años ha demostrado ser segura sin producir alteraciones electrocardiográficas ni en los signos vitales. Se estima que el NNT para la prucaloprida es de 5 (IC 95%: 4-8)<sup>1</sup>.

### Lubiprostona

Es un ácido graso bicíclico que actúa activando los canales de cloro (ClC<sub>2</sub>) de la membrana apical intestinal promoviendo así la secreción de agua. Está indicado en el tratamiento del EC y el SII-E con un nivel de evidencia alto y recomendaciones fuertes a su favor<sup>1,14</sup>. Actualmente se encuentra disponible en México en cápsulas de 8 y 24 µg.

En 2008 Johanson, et al.<sup>32</sup> publicaron el estudio pivote donde evaluaron la eficacia y seguridad de lubiprostona en adultos con EC. Fue un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, con 242 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 24 µg de lubiprostona o placebo dos veces al día durante cuatro semanas. Los pacientes tratados con lubiprostona reportaron un mayor número de evacuaciones espontáneas completas que los pacientes del grupo de placebo a las semanas 1, 2, 3 y 4. Además, mejoraron otros parámetros como la consistencia de las heces, el esfuerzo al evacuar y la satisfacción del paciente con el tratamiento. Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron náusea, vómito y diarrea, que llevaron a la suspensión del tratamiento en el 5% de la población estudiada. Se desconoce cuál es el mecanismo por el cual la lubiprostona produce náuseas y vómitos.

Resultados similares reportó un metaanálisis de nueve ensayos clínicos con un total de 1,468 pacientes con EC y SII-E que recibieron lubiprostona frente a placebo; se demostró una mejoría significativa en los tratados con el fármaco en desenlaces como la intensidad de los síntomas del estreñimiento, la consistencia de las evacuaciones, el dolor abdominal, la distensión abdominal y la calidad de vida a los tres meses<sup>33</sup>. El NNT estimado de la lubiprostona es de 4 (IC 95%: 3-6)<sup>3</sup>. En un estudio de costo-efectividad realizado en Reino Unido, la lubiprostona resultó ser más costo-efectiva que la prucaloprida, pero no que el

placebo, en el tratamiento del EC idiopático<sup>34</sup>. La lubiprotona también está indicada en el tratamiento del EIO.

Es importante mencionar que desde 2018 este fármaco está aprobado en México para el manejo del SII-E, el EC y el EIO con las mismas dosis recomendadas en otros países. De acuerdo a la experiencia mexicana inicial, al parecer, la incidencia de náuseas y vómitos es menor que en otras poblaciones.

## Linaclotida

Es un péptido sintético de 14 aminoácidos agonista del receptor de la guanilato-ciclasa de tipo C (GC-C) en la superficie de los enterocitos, que incrementa los niveles intracelulares de monofosfato de guanosina cíclico; por lo tanto, estimula la secreción de líquidos hacia el lumen intestinal, lo cual a su vez acelera la velocidad del tránsito gastrointestinal.

A una dosis de 290 µg/día mejora de forma significativa el EC con un riesgo relativo (RR) de respuesta al tratamiento de 1.95 (1.3-2.9) y un NNT estimado de 7<sup>1,14</sup>. También, ha sido aprobado en el SII-E, ya que mejora síntomas asociados como el dolor y la distensión abdominal, debido a un efecto modulador de la hipersensibilidad visceral<sup>35</sup>. La linaclotida fue aprobada por la FDA para el tratamiento del EC a una dosis de 145 µg al día y se ha estimado que el tiempo promedio para alcanzar una primera evacuación espontánea después de la primera dosis es de 12.5 h frente a las 28.1 h del placebo<sup>36</sup>. Ambas dosis se encuentran disponibles en México.

El evento adverso más frecuente es la diarrea, la cual se presenta en el 14-16% de los casos, frente al 5% con el placebo. La diarrea severa que lleva a la suspensión del fármaco se presenta en el 4.8% de los casos. Se estima que el RR para desarrollar diarrea es de 3.08, con un número necesario para dañar de 12<sup>1,37</sup>.

## Plecanatida

Es el nuevo fármaco en la categoría de secretagogos aprobado por la FDA de EE.UU. para el tratamiento del EC idiopático en adultos. Es un péptido de 16 aminoácidos que actúa como análogo de la uroguanilina con dos enlaces disulfuros y que, una vez se une al receptor GC-C, activa al regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística, produciendo la secreción de agua hacia el lumen intestinal y permitiendo la evacuación. Además, la activación del receptor GC-C disminuye otros síntomas relacionados con el EC, mediante la disminución de la hipersensibilidad visceral, al igual que la linaclotida, y mejora el dolor abdominal<sup>38</sup>.

Dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo valoraron la eficacia y seguridad de la plecanatida en el manejo del EC en pacientes que cumplían los criterios de Roma III. Las dos dosis de plecanatida, de 3 y 6 mg, dieron como resultado un mayor número de evacuaciones espontáneas completas que el placebo (3 mg: 21%; 6 mg: 19.5%; placebo: 10.2%;  $p < 0.001$ ). Además, se demostró que la plecanatida reduce síntomas asociados al estreñimiento como la consistencia de las heces, la distensión abdominal y el esfuerzo para evacuar. También tuvo un impacto positivo en la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento. El efecto adverso más común fue la diarrea en el 5.9% de los pacientes que recibieron 3 mg, en el 5.7% de los que recibieron 6 mg y en el 1.3% de los del grupo de placebo<sup>39</sup>. Este fármaco aún no se encuentra disponible en México.

## ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES µ CON ACCIÓN PERIFÉRICA

Estos fármacos inhiben los efectos periféricos de los analgésicos opioides sobre la función intestinal, tales como disminución de la motilidad y secreción del intestino, y mayor absorción de líquidos<sup>14</sup>. Los PAMORA verdaderos como naloxegol, metilnaltrexona, alvimopán y naldemedina no atraviesan la barrera hematoencefálica y son efectivos en el tratamiento del EIO, sin afectar a los efectos analgésicos centrales<sup>40</sup>. El más estudiado es el naloxegol; en un estudio con 1,352 pacientes con EIO sin cáncer, la respuesta con 25 mg de naloxegol después de 12 semanas de tratamiento se presentó en el 44% de los pacientes comparados con el 29% del grupo de placebo<sup>41</sup>.

El PAMORA más recientemente evaluado es el alvimopán. En un estudio aleatorizado y controlado en sujetos sanos, no sólo revirtió la inhibición inducida por el opioide en el tránsito del intestino delgado y el colon, sino que también aceleró significativamente el tránsito colónico en ausencia de tratamiento concomitante con opioides. Por ello, debe investigarse el potencial de los PAMORA en otros subtipos de EC<sup>42</sup>. Sin embargo, estos medicamentos aún no se encuentran disponibles en nuestro país.

## PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS

El Consenso Mexicano sobre Estreñimiento Crónico establece que algunas cepas específicas de probióticos y algunos simbióticos parecen ser benéficos en el EF, ya que aumentan la frecuencia de las evacuaciones y mejoran la consistencia de las heces, ambos con evidencia



débil. Respecto a los prebióticos, no existe evidencia para recomendar su uso en el EC<sup>1</sup>.

En un estudio aleatorizado por Spiller, et al. se comparó la eficacia de *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo en pacientes con SII-E. Se incluyeron 379 pacientes que recibieron 1,000 mg del probiótico o placebo por 12 semanas. Se observó una mejoría significativa del dolor y la distensión abdominal, sin beneficios en los síntomas del SII<sup>43</sup>.

En un metaanálisis se incluyeron 10 estudios donde se evaluó la frecuencia de las evacuaciones como objetivo primario de la intervención con probióticos y se demostró que reducen el tránsito intestinal total por 12.4 h y aumentan la frecuencia de las evacuaciones por 1.3 movimientos intestinales/semana, lo cual es significativo para *Bifidobacterium lactis* pero no para *Lactobacillus casei* Shirota. Además, *B. lactis* mejoró la consistencia de las evacuaciones<sup>44</sup>. Ford, et al., en una revisión sistemática y metaanálisis, compararon el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en pacientes con EC y SII-E, y encontraron que los simbióticos pueden tener un efecto benéfico en el estreñimiento, ya que el RR de falla a la respuesta fue de 0.78 (IC 95%: 0.67-0.92)<sup>45</sup>. Cabe destacar que todos los metaanálisis tienen un alto riesgo de sesgo y heterogeneidad, por lo que son cautelosos en sus recomendaciones<sup>1</sup>.

## ENEMAS O SUPOSITORIOS

Dentro de esta categoría los agentes más utilizados son la glicerina, los fosfatos, el sorbitol, el bisacodilo y la solución salina. No se recomienda su uso de forma crónica para el estreñimiento, ya que no existen estudios que apoyen esta indicación, aunque se podrían utilizar por periodos cortos. Muchos pacientes con síntomas de bloqueo anorrectal utilizan estas preparaciones que actúan aumentando la secreción de agua hacia el recto. Sin embargo, la eficacia de estos medicamentos depende de la cantidad de líquido administrado, de la presión intraluminal, de la temperatura del enema y de las sustancias adicionales<sup>1</sup>. Los enemas de gran volumen se deben evitar en ancianos o en pacientes con enfermedad cardíaca o renal debido al riesgo de sobrecarga de volumen o desequilibrio electrolítico, especialmente con enemas de fosfato<sup>46</sup>.

## MEDICINA ALTERNATIVA

Una gran proporción de pacientes usan remedios alternativos para el EC, ya que tienen el concepto errado de

que los laxantes son dañinos para el colon y que lo «natural» es mejor. Generalmente, las formulaciones de estos productos son muy variables, lo que hace difícil la creación de recomendaciones sobre su uso. El Consenso Mexicano sobre Estreñimiento Crónico y la Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad establecen que no existe evidencia para recomendar el uso de medicina alternativa o complementaria como acupuntura, herbolaria, moxibustión (aplicación de calor en los puntos de acupuntura) o lavados colónicos<sup>1,14</sup>.

Los tratamientos cognitivos-conductuales como la psicoterapia y la hipnoterapia han mostrado ser beneficiosos en pacientes con SII, por lo que es razonable asumir que al menos pueden impactar en la calidad de vida de los pacientes con EC. Sin embargo, esto no se ha investigado y es necesario realizar estudios<sup>14,47</sup>.

## CONCLUSIONES

El EC es una enfermedad prevalente que afecta a la calidad de vida de los individuos que la padecen. El tratamiento farmacológico se recomienda en aquellos pacientes que no responden a medidas higiénico-dietéticas como ejercicio, dieta alta en fibra o suplementos. Actualmente, en México contamos con numerosos fármacos, la gran mayoría con buena evidencia a su favor. Es importante iniciar de forma escalonada desde los laxantes osmóticos hasta los nuevos secretagogos, y en muchos casos considerar combinaciones de diferentes grupos de fármacos, teniendo en cuenta los efectos adversos. Otro pilar importante a valorar cuando medimos la respuesta terapéutica de estos agentes es el impacto en la calidad de vida y la satisfacción del paciente con el tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Lopéz-Colombo A, et al. Consenso mexicano sobre estreñimiento crónico. Rev Gastroenterol Mex. 2018;83:168-89.
- Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. Gastroenterology. 2020;158(5):1232-1249.e3.
- Ford A, Soares N. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Gut. 2011;60:209-18.
- Paré P, Fedorak RN. Systematic review of stimulant and nonstimulant laxatives for the treatment of functional constipation. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014; 28:549-57.
- McGraw T. Safety of polyethylene glycol 3350 solution in chronic constipation: randomized, placebo-controlled trial. Clin Exp Gastroenterol. 2016;9:173-80.
- Katellaris P, Naganathan V, Liu K, et al. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2016;16:42.
- DiPalma JA, Cleveland MV, McGowan J, et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2007;102:1436-41.
- Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. Cochrane Database Syst Rev. 2010;7:CD007570.



9. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, et al. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD009118.
10. Wang HJ, Liang XM, Yu ZL, et al. A randomized, controlled comparison of low-dose polyethylene glycol 3350 plus electrolytes with Ispaghula husk in the treatment of adults with chronic functional constipation. *Clin Drug Investig*. 2004;24:569-76.
11. Panesar PS, Kumari S. Lactulose: production, purification and potential applications. *Biotechnol Adv*. 2011;29:940-8.
12. Bass P, Dennis S. The laxative effects of lactulose in normal and constipated subjects. *J Clin Gastroenterol*. 1981;3:23-8.
13. Sanders HF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J Am Geriatr Soc*. 1978;26:236-9.
14. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European society of neurogastroenterology and Motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32:e13762.
15. Krendel DA. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. *Semin Neurol*. 1990;10:42-5.
16. Kinnunen O, Salokannel J. Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk-laxative. *Ann Clin Res*. 1987;19:321-3.
17. Lawrensia S, Raja A. *Bisacodyl*. StatPearls Publishing; 2020.
18. Ratnaik RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. *Drugs Aging*. 1998;13:245-53.
19. Ikarashi N, Baba K, Ushiki T. The laxative effect of bisacodyl is attributable to decreased aquaporin-3 expression in the colon induced by increased PGE2 secretion from macrophages. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301:G887-95.
20. Kienzie-Horn S, Vix JM, Schuijt C, et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1479-88.
21. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:577-83.
22. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:897-903.
23. Kienzie-Horn S, Vix JM, Schuijt C, et al. Comparison of bisacodyl and sodium picosulfate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:691-9.
24. Marciniak CM, Toledo S, Lee J, et al. Lubiprostone vs Senna in postoperative orthopedic surgery patients with opioid-induced constipation: a double-blind, active-comparator trial. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16323-33.
25. Petticrew M, Rodgers M, Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care*. 2001;10:268-73.
26. Quigley EMM, Wald A, Fidelholtz J, et al. Safety and tolerability of tegaserod in patients with chronic constipation: pooled data from two phase III studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:605-13.
27. Evans BWM, Clark WK, Moore DJ, et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17:CD003960.
28. Sajid MS, Hebbar M, Baig MK, et al. Use of prucalopride for chronic constipation: a systematic review and meta-analysis of published randomized, controlled trials. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22:412-22.
29. Camilleri M, Piessevaux H, Yiannakou Y, et al. Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation: an integrated analysis of six randomized, controlled clinical trials. *Dig Dis Sci*. 2016;61:2357-2372.
30. Camilleri M, Kerstens R, Ryck A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med*. 2008;358:2344-54.
31. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation—a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:315-28.
32. Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:170-7.
33. Li F, Fu T, Tong WD, et al. Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:456-58.
34. Pennington B, Marriott ER, Lichtlen P, et al. The cost effectiveness of lubiprostone in chronic idiopathic constipation. *Pharmacoecon Open*. 2018;2:241-253.
35. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:499-509.
36. Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, et al. Linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with moderate to severe abdominal bloating: a randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2015;10:e0134349.
37. Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:125-32.
38. Brierley SM. Guanylatecyclase-C receptor activation: Unexpected biology. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:632-40.
39. Rao SSC. Plecanatide: a new guanylate cyclase agonist for the treatment of chronic idiopathic constipation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818777945.
40. Webster L, Chey WD, Tack J, et al. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:771-9.
41. Chey W, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid induced constipation in patients with non-cancer pain. *N Engl J Med*. 2014;370:2387-96.
42. Gonnee J, Camilleri M, Ferber I, et al. Effect of alvimopan and codeine on gastrointestinal transit: a randomized controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:784-791.
43. Spiller R, Pelerin F, Cayzele Decherf A, et al. Randomized double blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:353-62.
44. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:1075-84.
45. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1547-61.
46. Mendoza J, Legido J, Rubio S, et al. Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:9-20.
47. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1350-65.

## CAPÍTULO 8

# La biorretroalimentación en el estreñimiento

Enrique Coss Adame y Cynthia Fernanda Guerrero Hernández

### RESUMEN

La terapia de biorretroalimentación es la piedra angular para el manejo de pacientes con diagnóstico de defecación disinérgica. La finalidad de este entrenamiento neuromuscular es la corrección de la falta de coordinación de los músculos pélvicos para lograr una evacuación normal, además de facilitarla mediante defecación simulada y mejorar la percepción sensorial rectal, por lo tanto, es necesario que tengamos una adecuada comprensión de la técnica. Tiene una tasa de respuesta en más del 70% ya que la mejoría de los síntomas es causada por un cambio en la fisiopatología subyacente. A pesar de ello, no es un recurso que se encuentre disponible en todos los centros, por lo que se han implementado programas de auto entrenamiento en el hogar demostrando una eficacia similar a la otorgada en el consultorio.

**Palabras clave:** Defecación disinérgica. Biorretroalimentación. Manometría anorrectal.

### DIAGNÓSTICO DE DEFECACIÓN DISINÉRGICA

El diagnóstico de disineria defecatoria requiere la aparición de síntomas de estreñimiento y evidencia manométrica o electromiográfica de patrón disinérgico asociado a una de las siguientes: prueba de expulsión del balón alterada (> 60 s para su expulsión), retención de > 50% de material baritado tras una maniobra defecatoria en la defecografía y retención de > 5 marcadores radioopacos en el tránsito colónico (en el área del rectosigmoides).

### ¿QUÉ ES LA BIORRETROALIMENTACIÓN?

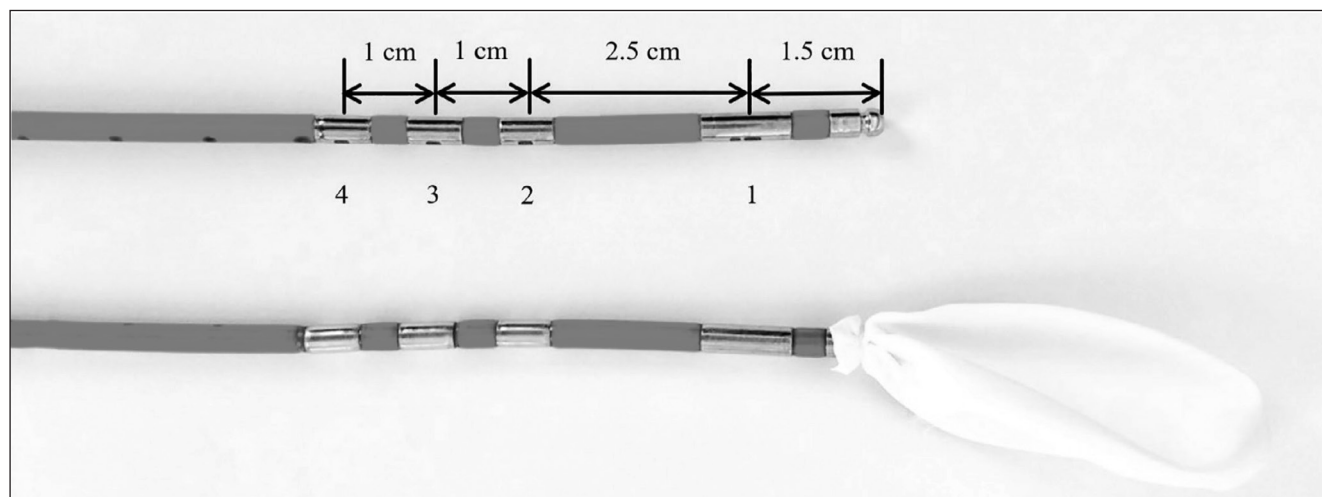
Ensayos controlados aleatorios han establecido que la BRT en pacientes con disineria no sólo es eficaz sino superior a otras modalidades y que la mejora de los síntomas es causada por un cambio en la fisiopatología subyacente. El desarrollo de enfoques fáciles de usar para la terapia y el uso de programas en el hogar mejoran significativamente la adopción de este tratamiento por parte de gastroenterólogos y cirujanos colorrectales.

La BRT se introdujo por primera vez como tratamiento para la defecación disinérgica en 1987. Esta técnica de entrenamiento conductual se basa en el condicionamiento operante y utiliza retroalimentación visual o auditiva. Es un proceso de aprendizaje que requiere la coordinación psicomotriz y la capacidad de adquirir habilidades y destrezas del paciente para lograr los ejercicios. El principio es que cuando cualquier comportamiento, ya sea una maniobra compleja, como comer, o una tarea simple, como la contracción muscular, se refuerza, su probabilidad de repetirse y perfeccionarse aumenta varias veces.

La finalidad de esta técnica es restaurar un patrón normal de defecación, corrigiendo la coordinación de los músculos del esfínter abdominal, rectal y anal para lograr una evacuación completa y normal, además de mejorar la percepción sensorial rectal en pacientes con sensación rectal alterada.

Hay dos tipos de dispositivos utilizados para la evaluación objetiva de la función anorrectal, la electromiografía y la manometría. Estos dispositivos ayudan a los pacientes a controlar y coordinar los músculos del piso abdominal y pélvico.

El transductor anorrectal para el sistema basado en la manometría tiene 2-4 sensores para medir la contracción



**Figura 1.** Catéter de manometría para la terapia de biorretroalimentación.

del esfínter anal o la presión de relajación, así como un sensor de presión en el recto que mide la fuerza propulsora o de empuje. Los datos de presión se muestran en una pantalla de monitor que refleja la anatomía rectoanal normal, con la presión rectal como el trazado superior y los músculos del piso pélvico y las presiones del esfínter anal como los trazados inferiores. Se puede incorporar un globo de látex en la punta del catéter para fines de entrenamiento sensorial rectal (Fig. 1).

En cuanto a los estudios que comparan la efectividad entre los dispositivos, en una revisión de Cochrane se identificaron 17 estudios elegibles con un total de 931 participantes. La mayoría de los participantes tenían EC y defecación disinérgica. En cuanto a los estudios que comparan la efectividad entre los dispositivos, en un metaanálisis con 17 estudios elegibles, se identificó que la técnica más utilizada de BRT fue con electromiografía, sin embargo, esta no reportó mayor eficacia sobre otro método de BRT utilizado.

Junto con la terapia, es importante, además, instruir a los pacientes sobre el entrenamiento programado: entrenamiento cronometrado para ir al baño e intentar defecar al menos dos veces al día, generalmente 30 min después de las comidas, para que se esfuercen por no más de 5 min. Durante el intento de defecación, se les debe indicar que empujen a un nivel de 5 a 7, asumiendo el nivel 10 como el máximo esfuerzo. Se les debe alentar a aprovechar los mecanismos fisiológicos intrínsecos que estimulan el colon, como ocurre después de despertarse y después de una comida, y a abstenerse de realizar maniobras manuales.

El esquema del protocolo utilizado en Iowa para el entrenamiento de BRT, descrito por Rao, establece tres fases de la terapia (Tabla 1).

**Tabla 1. Protocolo sugerido para realizar la BRT**

<b>Fase I: evaluación/educación del paciente</b>
- Entrevista, diario de heces
- Evaluación de síntomas (VAS)
- Ejercicios de respiración diafragmática
- Laxantes, entrenamiento programado para ir al baño
<b>Fase II: fase activa de la BRT</b>
- Técnicas de retroalimentación visual/auditiva/verbal: quincenal durante 6 sesiones
- Duración de cada sesión: 60 min
- Dispositivos para el hogar
<b>Fase III: refuerzo</b>
- A las 6 semanas, los 3, los 6 y los 12 meses

En promedio, se requieren 4-6 sesiones, aproximadamente con dos semanas de diferencia cada una, aunque esto debe ser personalizado para cada paciente; por lo general, cada sesión dura 1 h. El éxito de la terapia depende tanto de la motivación del paciente como de la habilidad del terapeuta.

En el primer paso de la BRT, el paciente recibe educación sobre la anatomía anorrectal, la fisiología normal de la defecación, la fisiopatología de la defecación disinérgica y la técnica y objetivos del entrenamiento neuromuscular antes de comenzar la terapia real. Después de la inserción del catéter, se explican al paciente los trazados de presión que se ven en la pantalla. En el primer paso de la terapia de BRT el paciente recibe educación sobre anatomía anorrectal, fisiología normal de la defecación, fisiopatología de la DD, técnica y objetivos del entrenamiento neuromuscular antes de comenzar la terapia real. Después de la inserción del catéter se le explican al paciente los trazos de presión que se ven en la pantalla, se corrige

la postura de sentado, esto implica una ligera separación de las piernas, flexión de la cadera, flexión del cuerpo hacia adelante para ensanchar el ángulo anorrectal para el paso de las heces. Luego, se le pide al paciente que contraiga y relaje los esfínteres anales para concentrarse en la función del esfínter. La retroalimentación comprende tanto la forma verbal del terapeuta como la visual de los trazos manométricos en la pantalla. Los pasos anteriores se repiten en cada sesión.

Posteriormente se debe identificar el problema de defecación de forma individual. En pacientes con defecación disinérgica, el objetivo del entrenamiento neuromuscular es triple:

- Corregir la disinerxia o falta de coordinación de los músculos del esfínter abdominal, rectal, puborrectal y anal para lograr una evacuación normal y completa.
- Facilitar la evacuación normal mediante una defecación simulada, entrenamiento con globos.
- Mejorar la percepción sensorial rectal en pacientes con sensación rectal alterada.

## COORDINACIÓN RECTOANAL

El propósito es producir un movimiento defecatorio coordinado que consista en un esfuerzo de empuje abdominal adecuado traducido en un aumento de la presión intrarrectal en el trazado manométrico que se sincroniza con la relajación del piso pélvico y el canal anal, lo cual se refleja en una disminución de la presión del esfínter anal. Para facilitar este entrenamiento, idealmente el sujeto debe estar sentado en una *toilet* portátil con la sonda de manometría *in situ*. Después de corregir la postura del paciente, se le pide al sujeto que realice una respiración abdominal y que empuje hacia abajo como si fuera a defecar. Se recomienda al paciente que mire el monitor mientras realiza la maniobra. La postura del sujeto y las técnicas de respiración son continuamente monitoreadas y corregidas. La visualización de los cambios de presión en el recto y el canal anal en el monitor proporciona información instantánea al paciente con respecto a su desempeño y lo ayuda a comprender y aprender rápidamente. Se realizan al menos 10 o 15 maniobras.

Se pueden realizar maniobras adicionales, con un globo en el recto, que se distiende con 60 ml de aire para proporcionar al paciente la sensación de defecar. Tan pronto experimente este deseo, se le alienta a intentar la defecación mientras observa los cambios de presión en el recto y el canal anal en el monitor de la pantalla. Se corrigen las técnicas de respiración y postura y se repiten aproximadamente de 5 a 10 veces. Durante el intento de

defecación, el paciente recibe instrucciones para valorar el grado de empuje abdominal y el esfuerzo de relajación anal, en particular, de no empujar excesivamente, porque esto es contraproducente y conduce a una retención voluntaria. Después de cada intento, el globo se desinfla y se vuelve a inflar antes del siguiente intento. Después de algunas sesiones, se alienta al paciente a realizar estas maniobras sin retroalimentación visual o verbal.

## Entrenamiento de defecación simulada

El objetivo es enseñar al paciente a expulsar un excremento artificial utilizando la técnica correcta. Esta maniobra se realiza colocando un globo lleno de 50 ml de agua en el recto. Después de colocar el globo, se le pide al paciente que se siente en una cómoda e intente defecar. Mientras, se brinda asistencia y se le enseña a relajar los músculos del piso pélvico, a adoptar una postura correcta y a utilizar técnicas de respiración apropiadas. Poco a poco, el sujeto aprende a coordinar la maniobra de defecación y a expulsar el globo.

## Entrenamiento sensorial

El 40% de los pacientes con defecación disinérgica informan de una sensación rectal alterada. Los estudios han demostrado que la alteración de la percepción rectal puede conducir a una disminución de la contracción rectal, a un menor deseo de defecar, y esta percepción rectal se puede mejorar con la BRT en pacientes con defecación disinérgica.

El objetivo de este entrenamiento opcional es mejorar los umbrales para la percepción sensorial rectal. Se realiza inflando el globo rectal intermitentemente, con el volumen con el que el paciente sienta deseo de defecar, para enseñarle a percibir un volumen particular de distensión con balón con la misma intensidad que la experimentada con un volumen mayor. Después de la deflación, el globo se vuelve a inflar al mismo volumen y la maniobra se repite dos o tres veces para provocar sensaciones rectales apropiadas. Se anota este volumen umbral. A partir de entonces, con cada inflado posterior, el volumen del globo se disminuye gradualmente en aproximadamente 10-20 ml hasta alcanzar el volumen apropiado para la conciencia de las heces. Es posible que los pacientes no tengan una clara sensación de deseo de defecar, sino otras sensaciones. El terapeuta debe aconsejarles a enfocarse y conectarse con su cuerpo, observando el cambio de presión con la inflación del globo rectal.

Después de la sesión en el hospital, se debe alentar a los pacientes a seguir practicando en casa lo que han

aprendido. El diario de heces, que registra la forma de las heces, el esfuerzo excesivo, otros síntomas de estreñimiento y el uso de laxantes o maniobras digitales, puede ayudar al terapeuta a evaluar el resultado del entrenamiento con mayor precisión. El manejo conservador que incluye una ingesta adecuada de fibra y líquidos en la dieta, que responde al deseo de defecar, es necesario para mantener buenos hábitos intestinales. Los laxantes pueden autoajustarse cuando las heces son duras, pero se deben evitar los enemas y las maniobras digitales para ayudar a la defecación durante el entrenamiento.

Después de completar el entrenamiento neuromuscular, los refuerzos periódicos a las seis semanas, los tres meses, los seis meses y los doce meses pueden proporcionar un beneficio adicional y también mejorar el resultado a largo plazo de estos pacientes, pero su papel no ha sido examinado.

En diversos ensayos controlados aleatorizados se ha demostrado que la BRT como tratamiento para la disinergia defecatoria es superior a otras modalidades de tratamiento, que incluyen dieta, ejercicio y laxantes, polietilenglicol o tabletas de diazepam/placebo. Un metaanálisis de siete estudios comparó la terapia con cualquier otro tratamiento y sugirió que la BRT confería un aumento de seis veces en las probabilidades de éxito (*odds ratio*: 5.861; intervalo de confianza del 95%: 2.2-15.8).

En general, tiene una tasa de respuesta del 70-80%, después de 4-6 sesiones. Puede mantener la respuesta a largo plazo. Un estudio observacional mostró que el 82.5% de los respondedores iniciales mantuvieron la mejoría de sus síntomas durante una mediana de seguimiento de 44 meses. En otro estudio la respuesta eficaz permaneció al año de seguimiento, además de asociarse a un aumento en el número total de evacuaciones intestinales y una mejora significativa en las funciones colónicas y anorrectales, que se documentó en las mediciones del tránsito colónico y la fisiología anorrectal. Verma, et al. realizaron un estudio en donde se incluyeron 43 pacientes con disinergia defecatoria a los que se les realizó una evaluación clínica, una manometría anorrectal y la prueba de expulsión de balón antes y después de la BRT. De forma posterior a la terapia la disinergia en la manometría anorrectal y la prueba de expulsión de balón se corrigió en el 65 y el 60% de los pacientes, respectivamente. Además se observó una mejora en los parámetros fisiológicos (presión anal residual media durante la defecación,  $p = 0.03$ ; presión máxima intrarrectal;  $p = 0,01$ ; índice de defecación;  $p = 0,001$ ). Por ello, se concluye que la BRT no sólo mejora los síntomas sino también los parámetros fisiológicos anorrectales en pacientes con disinergia.

Los estudios que determinan los factores predictivos para la respuesta a la BRT han descrito que los síntomas

de estreñimiento severo, el uso de maniobras digitales, el estreñimiento de tránsito lento y la sensación rectal alterada se asocian a fracaso del entrenamiento neuromuscular. En general tiene una tasa de respuesta del 70-80%, después de 4 a 6 sesiones. Puede mantener la respuesta a largo plazo ya que se ha mostrado que en promedio el 80% de los pacientes con respuesta inicial al entrenamiento mantienen la mejoría de sus síntomas durante una mediana de seguimiento de 44 meses. Además se observa un aumento en el número total de evacuaciones intestinales y una mejora significativa en las funciones colónicas y anorrectales, documentado en las mediciones del tránsito colónico. En otras revisiones se asocia a mejoría en parámetros de presión anal residual media durante la defecación, presión máxima intrarrectal y el índice de defecación, por lo que se concluye que la BRT no solo mejora los síntomas sino también los parámetros fisiológicos anorrectales en pacientes con disinergia.

Para tratar la gran cantidad de pacientes con estreñimiento en la comunidad, se han implementado programas de autoentrenamiento en el hogar, ya que podrían ampliar sustancialmente la disponibilidad y el uso de este tratamiento. En un ensayo controlado en donde se incluyeron pacientes de 18 a 80 años con criterios para estreñimiento funcional y disinergia, sin repuesta al tratamiento estándar, de forma aleatoria los pacientes fueron asignados a recibir BRT en el consultorio y en el hogar. La BRT en el consultorio incluyó capacitación guiada por el terapeuta, en seis sesiones cada dos semanas durante tres meses, y la terapia en el hogar, sesiones de autoentrenamiento de 20 min dos veces por día con una sonda autoinsertada para proporcionar retroalimentación visual a través de un monitoreo manual de la presión del esfínter anal y el esfuerzo de empuje. Todos los resultados primarios mejoraron significativamente desde el inicio en los dos grupos de tratamiento ( $< 0.0001$ ). Se concluyó que la BRT en el hogar no fue inferior a la terapia en el consultorio, definiendo a los respondedores como aquellos con una normalización de la defecación disinérgica y un aumento en el número de evacuaciones espontáneas completas por semana en tres meses. Además recientemente se ha mostrado que la BRT en el hogar muestra una mejora significativa en la calidad de vida. Sin embargo, no existe un dispositivo estándar o aprobado.

La terapia no se recomienda en algunas afecciones debido a su eficacia limitada, como, por ejemplo, en trastornos neurológicos graves, como una lesión completa de la médula espinal, lesiones graves del esfínter anal interno que conllevan una ausencia de presión del esfínter anal en reposo, proceso de aprendizaje como demencia, discapacidad del desarrollo, trastorno psicótico no controlado y discapacidad visual.

## CONCLUSIONES

La BRT es superior a otras modalidades de tratamiento para pacientes con defecación disinérgica, efectiva a largo plazo y segura, aunque tiene una disponibilidad limitada y debe ser individualizada para cada paciente. El desarrollo de enfoques más sencillos para el uso de la terapia contribuirá a mejorar la adopción de este entrenamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Amieva-Balmori M, Remes-Troche JM. Dyssynergic defecation and defecation disorders. S.C. Rao. Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility. 1ª Ed. Academic Press, 2019. P.445-461.
- Bassotti G, Gavurri M, Beatty J, et al. Manometric investigation of high amplitude propagated contractile activity of the human colon. *Am J Physiol*. 1988;255:G660-4.
- Bharucha AE, Locke GR III, Pemberton JH. Association technical review on constipation. *American Gastroenterological*. 2013;144(1):218-38.
- Bharucha AE, Wald A, Enck P, et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1510-8.
- Bharucha AE, Wald A. Chronic Constipation. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(11):2340-57.
- Bleijenberg G, Kuijpers HC. Treatment of the spastic pelvic floor syndrome with biofeedback. *Dis Colon Rectum*. 1987;30(2):108-11.
- Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;14(3):17095.
- Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology*. 2005;129(1):86-97.
- Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, et al. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology*. 2006;130:657-64.
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257-61.
- Gladman MA, Scott SM, Chan CL, et al. Rectal hyposensitivity: prevalence and clinical impact in patients with intractable constipation and fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(2):238-46.
- Koh CE, Young CJ, Young JM, et al. Systematic review of randomized controlled trials of the effectiveness of biofeedback for pelvic floor dysfunction. *BJS*. 2008;95:1079-87.
- Lee HJ, Boo SJ, Jung KW, et al. Long-term efficacy of biofeedback therapy in patients with dyssynergic defecation: results of a median 44 months follow-up. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(6):787-95.
- Nehra V, Bruce BK, Rath Harvey DM, et al. Psychological disorders in patients with evacuation disorders and constipation in a tertiary practice. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1755-8.
- Nellesen D, Yee K, Chawla A. A Systematic Review of the Economic and Humanistic Burden of Illness in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Constipation. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(9):755-64.
- Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Outcome of biofeedback therapy in dyssynergic defecation patients with and without irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(7):593-8.
- Patcharatrakul T, Valestin J, Schmeltz A, et al. Factors associated with response to biofeedback therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(5):715-21.
- Patcharatrakul T, Pitisuttithum P, Rao S.C. Biofeedback therapy. S.C. Rao. Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility. 1ª Ed. Academic Press, 2019. 517-527.
- Rao SS, Benninga MA, Bharucha AE, et al. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(5):594-609.
- Rao SS, Patcharatrakul T. Diagnosis and Treatment of Dyssynergic Defecation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(3):423-35.
- Rao SS, Rattanakit K, Patcharatrakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:295-305.
- Rao SS, Seaton K, Miller M, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:331-8.
- Rao SS, Seaton K, Miller MJ, et al. Dyssynergic defecation: demographics, symptoms, stool patterns and quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:680-5.
- Rao SS, Welcher KD, Pelsang RE. Effects of biofeedback therapy on anorectal function in obstructive defecation. *Dig Dis Sci*. 1997;42(11):2197-205.
- Rao SS. Biofeedback therapy for constipation in adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:159-66.
- Rao SSC. Dyssynergic defecación. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30:97-114.
- Rao SS. Dyssynergic defecation and biofeedback therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(3):569-86, viii.
- Rao SSC, Go JT, Valestin J, et al. Home biofeedback for the treatment of dyssynergic defecation (DD): does it improve quality of life (QOL) and is it cost-effective? *Am J Gastroenterol*. 2019;114:938-44.
- Rao SSC, Valestin J, Brown CK, et al. Long term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:890-6.
- Rao SSC, Valestin JA, Xiang X, et al. Home-based versus office-based biofeedback therapy for Constipation with dyssynergic defecation: a randomized controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(11):68-777.
- Rao SSC. The Technical aspects of biofeedback therapy for defecation disorders. *Gastroenterologist*. 1998;6:96-103.
- Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Lopz-Colombo A. Consenso Mexicano sobre estreñimiento crónico. 2018;83(2):168-89.
- Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1582-91; quiz 1581, 1592.
- Verma A, Misra A, Ghoshal UC. Effect of biofeedback therapy on anorectal physiological parameters among patients with fecal evacuation disorder. *Indian J Gastroenterol*. 2017;36(2):99-104.
- Woodward S, Norton C, Chiarelli P. Biofeedback for treatment of chronic idiopathic constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD008486.



## CAPÍTULO 9

# Cirugía y estreñimiento

Noel Salgado Nesme y Óscar Santes

### RESUMEN

El tratamiento quirúrgico del estreñimiento abarca trastornos funcionales colorrectales y anatómicos del suelo pélvico. Es un tema al que a menudo se le presta poca atención. Esto puede atribuirse a la complejidad del tratamiento de tales afecciones, cuya naturaleza es multidisciplinaria (abarca tres especialidades quirúrgicas: coloproctología, urología y ginecología), así como a la necesidad del involucro de colegas de otras especialidades médicas, de enfermería, fisioterapia, radiología y fisiología. Sin embargo, la poca atención hacia este tema de ninguna manera refleja la prevalencia de los trastornos o su carga sobre el individuo. En el tratamiento quirúrgico del estreñimiento hay una gran variación en la práctica clínica y existe incertidumbre sobre lo que constituye exactamente la atención quirúrgica basada en evidencia aceptable. Este capítulo abarca la evidencia que existe sobre los principales tratamientos quirúrgicos del estreñimiento crónico (EC) y la obstrucción de la defecación.

**Palabras clave:** Estreñimiento. Cirugía. Neuroestimulación sacra. Colectomía. Rectopexia. Reforzamiento rectovaginal. Procedimiento de Malone.

### INTRODUCCIÓN

La defecación planificada, consciente y efectiva depende del funcionamiento coordinado del colon, el recto y el ano a través de complejas vías neuromusculares (sensitivas y motoras). Tras la exclusión de causas secundarias (por ejemplo, lesiones obstructivas o enfermedades neurológicas, metabólicas o endocrinas), la fisiopatología del estreñimiento puede clasificarse en problemas de la actividad contráctil del colon (estreñimiento por tránsito lento) y problemas con el vaciamiento rectal (trastornos de la defecación). Adicionalmente, los trastornos de la defecación pueden subdividirse en anomalías estructurales del piso pélvico (por ejemplo, rectocele o prolapso interno) y falla dinámica de la evacuación sin anomalía estructural (desorden funcional de la defecación).

El manejo del EC es un problema importante debido a su alta prevalencia y a la falta de una amplia experiencia especializada. En general, se lleva a cabo un manejo gradual, con un tratamiento conservador de primera línea (recomendaciones de estilo de vida y laxantes), seguido

de programas de reentrenamiento intestinal (biorretroalimentación y apoyo psicosocial). Aunque estos tratamientos pueden mejorar los síntomas en más de la mitad de los pacientes, a aquéllos con tratamiento médico óptimo que persistan con síntomas intratables y alteración en su calidad de vida se les puede ofrecer un tratamiento quirúrgico. Es de suma importancia contar con una evaluación fisiológica, radiográfica y endoscópica que permita caracterizar el tipo de estreñimiento y detectar alteraciones estructurales antes de considerar un tratamiento quirúrgico.

En la tabla 1 se resumen las características del paciente que influyen en la selección del procedimiento quirúrgico<sup>1</sup>.

### NEUROESTIMULACIÓN SACRA

La neuroestimulación sacra (NES) tiene indicaciones bien establecidas para el tratamiento de desórdenes pélvicos urinarios e incontinencia fecal cuando las medidas

**Tabla 1. Selección del procedimiento quirúrgico de acuerdo con las características del paciente**

Procedimiento	Características primarias	Características secundarias
Colectomía	Estreñimiento de tipo tránsito lento	–
Rectopexia	Intususcepción de alto grado (Oxford III-V)	Síndrome de úlcera rectal solitaria Rectocele
Escisión rectal (STARR, Delorme modificado)	Mínimo 3 síntomas de síndrome de obstrucción defecatoria. Rectocele	Intususcepción de alto grado (Oxford III-V)
Reforzamiento rectovaginal	Rectocele significativo	–
NES	Estreñimiento crónico	–

conservadoras han fallado. Su papel en el manejo del EC se ha estudiado desde 2001<sup>2</sup> tomando en cuenta datos experimentales y clínicos sobre el efecto procinético que tiene la inervación sacra en el colon y el recto a través de los nervios colónicos ascendentes<sup>3</sup>. La NES emplea la estimulación crónica de baja amplitud de una raíz nerviosa sacra (generalmente S3) a través de un electrodo cuadrupolar colocado percutáneamente y la implantación de un generador de pulso. Actualmente sólo existe un fabricante (Medtronic Inc.) para esta indicación clínica y su colocación la realizan cirujanos colorrectales entrenados. La posibilidad de tratar el EC mediante una técnica mínimamente invasiva es una opción muy atractiva, porque otras alternativas pueden implicar una cirugía mayor potencialmente mórbida y con resultados inciertos (colectomía).

Dos revisiones sistemáticas de Cochrane evaluaron el papel de la NES para el tratamiento del estreñimiento, aunque también se incluyó la incontinencia fecal. La primera se realizó en 2007<sup>4</sup> y concluyó que la NES puede reducir los síntomas de estreñimiento en pacientes seleccionados, pero se incluyó únicamente un estudio con dos pacientes<sup>5</sup>. La segunda revisión, publicada en 2015<sup>6</sup>, incluyó dos ensayos clínicos aleatorizados y concluyó que la NES no mejora los síntomas en pacientes con estreñimiento, aunque reconoció que la evidencia era altamente limitada.

En 2017 se publicó una tercera revisión sistemática<sup>7</sup>. Se incluyeron siete estudios con información de 375 pacientes en total. La tasa de morbilidad reportada fue del 13-34%. Las complicaciones comunes que conllevaron la reoperación fueron la falta de efectividad, la infección, problemas del electrodo y efectos no deseados relacionados con la neuroestimulación como dolor. La tasa de retiro del dispositivo fue del 8-23% tras un tiempo de seguimiento medio de 31 meses. Las series incluidas parecerían sugerir un beneficio de la NES en el estreñimiento, con una tasa acumulada de éxito del 73% en los pacientes sometidos a la implantación permanente del dispositivo. Estos datos deben tratarse con precaución, ya que la mayoría de los estudios fueron series de casos retrospectivas.

Hubo una selección inconsistente de los pacientes, pérdidas considerables durante el seguimiento, una evaluación irregular e imprecisa de los resultados y un análisis mal definido de los datos.

De forma posterior a la revisión sistemática previamente mencionada se han reportado tres ensayos metodológicamente sólidos y todos han recomendado una mayor precaución en la indicación de la NES.

Dinning, et al.<sup>8</sup> realizaron un estudio aleatorio cruzado, doble ciego, controlado con placebo, de dos fases, que comparó la estimulación simulada, la subsensorial y la suprasensorial en pacientes con estreñimiento de tipo tránsito lento. El resultado primario estudiado fue la proporción de pacientes que, en más de dos días por semana durante al menos dos de tres semanas, informaron de un movimiento intestinal asociado a una sensación de evacuación completa. No se observó ningún efecto clínico de la estimulación subsensorial o suprasensorial comparado con la simulación en 55 pacientes con implante permanente de NES y no hubo cambios significativos en las puntuaciones de calidad de vida. Además, se publicaron datos a largo plazo señalando que el 88% de los pacientes incluidos en el estudio original se habían retirado el dispositivo en una mediana de seguimiento de 5.7 años<sup>9</sup>.

En Francia se evaluó a 20 pacientes sometidos a una NES permanente después de una prueba temporal exitosa de tres semanas. Se proporcionó una estimulación subsensorial controlada con simulación aleatoria (encendido/apagado, ocho semanas cada ciclo) sin identificar mejoría durante la estimulación activa. Al año de seguimiento, sólo 11 (55%) pacientes seguían respondiendo<sup>10</sup>.

Recientemente se han presentado los resultados de un tercer estudio aleatorizado prospectivo multicéntrico (TiLTS trial)<sup>11</sup>. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de la estimulación simulada controlada como una forma de identificar a los verdaderos respondedores. Para la fase de prueba se reclutó a 39 pacientes y a 27 se les realizó el implante definitivo (seguimiento de seis meses). Los resultados mostraron que las pruebas temporales no tienen valor para determinar la respuesta a largo plazo. La

respuesta a los seis meses se evaluó mediante una reducción de al menos 0.5 en la escala de síntomas *Patient Assessment of Constipation-Symptoms* (PAC-SYM), lo cual se logró en 15 (55%) pacientes.

Contrariamente a las conclusiones de los estudios retrospectivos iniciales, los últimos estudios prospectivos sugieren que la eficacia de la NES en el estreñimiento es muy limitada y que la capacidad para predecir qué pacientes responderán al tratamiento es pobre. Por lo tanto, la evidencia no respalda el uso de NES para el EC (independientemente del tipo de estreñimiento). Si se emplea, se debe advertir a los pacientes sobre las tasas de extracción del dispositivo, muy variables por los efectos adversos o la falta de efectividad, las tasas muy altas de reprogramación y las bajas tasas de éxito eventual.

## COLECTOMÍA

La resección del colon para el tratamiento del estreñimiento se originó hace más de un siglo<sup>12</sup>. Los enfoques quirúrgicos modernos continúan con la práctica histórica de remover todo el colon y realizar una anastomosis del íleon terminal con el tercio superior del recto, generalmente a nivel del promontorio sacro. El procedimiento se denomina colectomía total y anastomosis ileorrectal. Sin embargo, la colectomía total no es favorecida por todos los cirujanos y también se pueden realizar resecciones colónicas menos radicales. La variante más simple es realizar una colectomía subtotal y una anastomosis ileosigmoidea, o una opción cada vez más popular es la colectomía subtotal con preservación del ciego y, por lo tanto, la anastomosis cecorrectal con rotación de 180° de los vasos ileocólicos. La preservación de la unión ileocecal tiene la ventaja teórica de preservar las funciones de absorción (sales biliares, vitamina B<sub>12</sub> y electrolitos) y, por lo tanto, la probable reducción de la diarrea.

En 1996<sup>13</sup>, 1999<sup>14</sup> y 2006<sup>15</sup> se publicaron tres revisiones narrativas centradas en los resultados de la colectomía para el estreñimiento.

Knowles, et al.<sup>16</sup> realizaron una revisión sistemática que incluyó 40 estudios: un único ensayo aleatorio de baja calidad (riesgo incierto o alto de sesgo en la mayoría de los dominios), un estudio de cohorte prospectivo de buena calidad y uno retrospectivo, y 37 estudios de baja calidad (14 estudios de comparación de casos, 1 estudio de casos y controles, 8 series de casos prospectivas y 14 series de casos retrospectivos). Un problema general fue la falta de intervalos de seguimiento definidos prospectivamente. La duración reportada de la estadía después de la colectomía por estreñimiento es de 7 a 15 días, incluso en la era moderna. La cirugía laparoscópica está asociada con

tiempos de operación más largos y una disminución moderada en la duración de la estancia hospitalaria (de 10 a 8 días), pero existe una variación considerable entre los estudios. La evidencia sobre resultados perioperatorios proviene en su mayoría de estudios sobre colectomía y anastomosis ileorrectal, y no de otras variaciones del procedimiento (colectomía e ileorrectoanastomosis: 29 estudios, 1,321 pacientes; otros procedimientos: 10 estudios, 247 pacientes). Las tasas de complicaciones perioperatorias variaron mucho, pero ocurrieron en aproximadamente el 20-30% de los pacientes sometidos a una colectomía. La frecuencia de fuga de anastomosis fue del 5%. Se informó de la tasa de mortalidad en 39 estudios (6/1,568 pacientes, 0.4%). Los eventos adversos a largo plazo caracterizados por episodios recurrentes de oclusión del intestino delgado ocurrieron en el 10-20% de los pacientes y pueden ocasionar una carga significativa de hospitalización y reoperación. Como resultado de las complicaciones inmediatas y a largo plazo, aproximadamente el 5% de los pacientes tendrán una ileostomía permanente. Los datos sobre la efectividad se informaron de manera inconsistente y los resultados fueron heterogéneos; por lo tanto, las estimaciones fueron tentativas e imprecisas. Los estudios variaron en el seguimiento de los pacientes, pero el seguimiento medio en los estudios fue de 4.3 años (rango: 1-11 años). La colectomía total beneficia a la mayoría (85.6%) de los pacientes con estreñimiento de tránsito lento a un seguimiento > 12 meses. A largo plazo, los resultados funcionales negativos persisten en una minoría de pacientes: diarrea e incontinencia en el 5-15% de los pacientes, dolor abdominal en el 30-50%, estreñimiento recurrente en el 10-30% y distensión en el 10-40%. La adaptación de resecciones de colon segmentarias utilizando mediciones especializadas del tránsito regional proporciona un beneficio incierto. La colectomía con anastomosis ileorrectal debe considerarse la opción estándar teniendo en cuenta la evidencia actual. No hay datos suficientes para concluir que los procedimientos alternativos (colectomía subtotal o segmentaria) funcionen mejor que la colectomía total con ileorrectoanastomosis; que un tipo de resección subtotal (anastomosis cecorrectal vs. ileosigmoidea) sea superior que la otra; y que el abordaje laparoscópico tenga beneficios sobre la cirugía abierta.

En relación con la selección de pacientes, la colectomía sólo debe ofrecerse cuando todos los demás tratamientos relevantes hayan fallado. La revisión de Knowles, et al.<sup>16</sup> informó de que los resultados de la colectomía pueden ser pobres en pacientes con trastornos psicológicos significativos, por lo que es primordial una evaluación psicológica en todos los candidatos. La colectomía no debe considerarse sin una previa caracterización fenotípica precisa (clínica y radiofisiológica) compatible con

estreñimiento por tránsito lento. Los resultados de la colectomía se ven influenciados de manera inconsistente por trastornos de defecación concomitantes, por lo que, si se identifica un trastorno de defecación estructural o funcional, éste debe tratarse antes de la colectomía. Así mismo, los resultados de la colectomía pueden verse perjudicados por la evidencia preoperatoria de dismotilidad gastrointestinal superior y de incontinencia fecal<sup>1</sup>.

## **PROCEDIMIENTOS DE FIJACIÓN DEL RECTO (SUSPENSIÓN RECTAL O RECTOPEXIA)**

El estreñimiento, en una proporción de pacientes y en el sentido amplio del término, está relacionado con la incapacidad de vaciar el recto. Este trastorno de defecación obstruida se caracteriza por un esfuerzo excesivo, la sensación de evacuación incompleta, el manchado posdefecatorio y, a menudo, una secreción mucosa y dolor pélvico. En algunos de estos pacientes hay evidencia clínica y radiográfica de rectocele y/o intususcepción. Se considera que estas variantes anatómicas causan una defecación obstruida por un proceso de pérdida de fuerza del vector (abombamiento del recto hacia el rectocele) o una obstrucción condicionada por la mucosa rectal (en el caso de una intususcepción). De ello se deduce que la resolución clínica de los síntomas podría lograrse mediante la restauración de la anatomía normal con cirugía.

El levantamiento o suspensión del recto (rectopexia) tiene como objetivo enganchar la pared rectal redundante o prolapsada, eliminando así la zona de invaginación intestinal y rectificando/borrando el rectocele. Este concepto, aunque anatómicamente racional, sigue siendo controvertido por varias razones. Primero, la intususcepción y el rectocele son variantes anatómicas comunes que pueden encontrarse en individuos sanos sin síntomas de defecación obstruida<sup>17</sup>. En segundo lugar, cuando se realiza una rectopexia en pacientes con prolapso rectal de espesor completo, se pueden desencadenar síntomas de estreñimiento, como en el caso de la rectopexia posterior<sup>18</sup>. Se cree que el mecanismo de exacerbación del estreñimiento se relaciona con la fibrosis causada por la inserción de material extraño o la denervación secundaria a la movilización de los ligamentos laterales del recto, los cuales contienen nervios que se dirigen hacia la pared del recto. Con la finalidad de desarrollar procedimientos alternativos de suspensión rectal y evitar exacerbar el estreñimiento, los cirujanos han intentado limitar el efecto del material extraño de una malla utilizando únicamente suturas o añadiendo la resección del colon sigmoidees a la rectopexia; recientemente, se ha limitado la disección del

recto a la superficie ventral levantando el recto con una malla que se fija al promontorio sacro (rectopexia ventral con malla). Además, la laparoscopia se ha convertido en el procedimiento de abordaje preferido, ya que no sólo permite una recuperación más rápida, sino que también facilita el acceso y la visibilidad en la pelvis.

El papel de la rectopexia en el manejo del EC se limita a pacientes con defecación obstruida y prolapso interno (intususcepción Oxford de grado III-V o con síndrome de úlcera rectal solitaria) que han fallado al tratamiento médico óptimo<sup>1</sup>.

Una revisión sistemática realizada en 2017<sup>19</sup> evaluó 18 artículos con un total de 1,238 pacientes. La mayoría de los estudios evaluaron los resultados de la rectopexia ventral laparoscópica con malla (14), el resto incluyeron rectopexia ventral robótica con malla, rectopexia abierta y rectopexia con resección laparoscópica. Los 18 estudios incluidos fueron observacionales sin ensayos controlados aleatorios. La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 25 meses. Se informó de que la duración de los procedimientos fue de 1.5 a 3.5 h, con una duración de la estancia hospitalaria de cuatro o cinco días. Las complicaciones ocurrieron en el 5-15% de los procedimientos. Una minoría de los estudios reportaron complicaciones por la malla, con una frecuencia del 0.5%. No se registró ningún caso de mortalidad.

El objetivo inicial de los procedimientos de rectopexia es tratar los síntomas asociados a la alteración anatómica. Por lo tanto, la evaluación funcional del estreñimiento es el resultado más importante. La revisión sistemática previamente comentada<sup>19</sup> mostró una tasa de satisfacción global del 83% (74-91%). Se registraron niveles similares de satisfacción para los procedimientos laparoscópico, abierto y laparoscópico con resección. No hubo datos sobre satisfacción en los estudios de rectopexia ventral con robot. El efecto sobre los síntomas de estreñimiento fue muy variable y los datos sólo están disponibles para la rectopexia ventral laparoscópica con malla, después de la cual la mayoría de los pacientes (86%) informaron de una mejoría en los síntomas. La recurrencia de la alteración anatómica ocurrió en el 2-7% de los casos.

Las contraindicaciones relativas para realizar el procedimiento son: desórdenes psiquiátricos significativos, síndromes de dolor crónico incluyendo síndrome del intestino irritable, obesidad mórbida, abdomen o pelvis hostiles, síndrome de hiper movilidad articular (Ehlers-Danlos III) o enfermedades del tejido conectivo<sup>1</sup>.

Previamente se sugería cautela para la realización de una rectopexia con malla en mujeres que planeaban embarazarse; sin embargo, se han descrito ocho casos de cesárea electiva del segmento inferior o parto vaginal espontáneo después de una rectopexia ventral laparoscópica

con malla. No se ha informado de resultados adversos relacionados con la malla. No se ha demostrado ninguna diferencia en los síntomas del piso pélvico en la comparación de las puntuaciones posrectopexia y posparto<sup>20</sup>.

## PROCEDIMIENTOS DE ESCISIÓN DE LA PARED RECTAL

La corrección de las variantes anatómicas de rectocele o intususcepción rectal cuando se asocia a una obstrucción de la defecación puede realizarse reseccando la pared rectal redundante abultada o prolapsada. Para el procedimiento de resección rectal transanal con engrapadora (STARR) se pueden utilizar dos engrapadoras circulares PPH 01 (Ethicon Endo-Surgery Inc.), que se disparan secuencialmente para eliminar el prolapso de la pared rectal anterior y luego el prolapso de la pared rectal posterior. Al usar la engrapadora *procedure for prolapse and hemorrhoids* (PPH) 01 la resección rectal se realiza de manera «ciega» dentro del recto inferior y el volumen del tejido reseccado depende por completo de la capacidad de la carcasa de la engrapadora, en lugar de adaptarse a la extensión del prolapso. Es decir, el cirujano no puede modificar el grado de resección en función del tamaño del prolapso. Posteriormente se introdujo en la práctica la engrapadora Contour Transtar, la cual permite una resección personalizada bajo visión directa<sup>21</sup>.

Aunque el procedimiento STARR se ha popularizado, no es el primer procedimiento basado en la escisión de la pared rectal como un medio para tratar el prolapso. En 1900 Edward Delorme describió un procedimiento para el tratamiento del prolapso rectal externo de espesor completo. Ha habido varias modificaciones del procedimiento original, una de las cuales es un procedimiento de Delorme intraanal para el tratamiento de la intususcepción<sup>22</sup>. A diferencia de STARR y Contour Transtar, en el procedimiento de Delorme no se realiza una escisión de la pared rectal de grosor completo, sino que sólo se reseca la mucosa redundante y posteriormente se realiza una plicatura ascendente con suturas en la capa muscular subyacente.

Muchos de los estudios actuales seleccionan a los pacientes para el procedimiento STARR basándose en un consenso realizado en 2006<sup>23</sup>. Se estableció que los pacientes pueden ser candidatos cuando no responden al manejo médico óptimo, tienen síntomas de síndrome de obstrucción defecatoria (SOD) con evidencia de defectos anatómicos en la defecografía (rectocele y/o prolapso rectal interno) y una función adecuada del esfínter anal (al menos evaluada mediante un examen rectal digital). En general, cuando se seleccionan pacientes para este tipo de procedimientos, se recomienda incluir aquéllos con una alta carga

de síntomas, idealmente como mínimo tres síntomas compatibles con el SOD<sup>24</sup>. Dos ensayos clínicos aleatorizados informaron de criterios de inclusión de pacientes con una puntuación de SOD > 12 en uno<sup>25</sup> y 15 en el otro<sup>26</sup>. El Registro Europeo STARR (n = 2,224) incluyó pacientes con una puntuación media de SOD baja (15.7 de 40 puntos) y con un rango amplio (1-31), por lo que recibió críticas<sup>27</sup>.

Mercer-Jones, et al.<sup>24</sup> realizaron una revisión sistemática de los procedimientos de escisión rectal para el tratamiento del estreñimiento. La evidencia para elegir un procedimiento estuvo dominada por los estudios de procedimientos STARR y todos los estudios de mayor calidad informaron de los resultados STARR. Sobre esta base, es razonable recomendar STARR como el procedimiento de escisión rectal por defecto. Aproximadamente el 76% (73-80%) de los pacientes informaron de algún beneficio en el seguimiento de más de un año. Las tasas de complicaciones perioperatorias ocurrieron en el 13-22% de los pacientes. Las complicaciones significativas como sepsis, dehiscencia de la anastomosis y sangrado sucedieron en el 2% (1-4%) de los pacientes. Se han reportado complicaciones potencialmente mortales en aproximadamente 1 de cada 1,000 pacientes; sin embargo, en una revisión reciente de casi 6,000 pacientes no se informó de mortalidad. El efecto sobre los síntomas del estreñimiento es muy variable: en general, el 70% de los pacientes tendrán una reducción significativa en la carga de los síntomas de obstrucción defecatoria. A largo plazo pueden presentarse resultados funcionales adversos incluyendo urgencia defecatoria (10%) y dolor crónico (2%). Otras complicaciones a largo plazo son raras (estenosis < 1% y fístulas < 0.1%).

## REFORZAMIENTO RECTOVAGINAL

Un rectocele es un abombamiento de la pared rectal anterior; puede considerarse una hernia o protuberancia hacia la vagina. El rectocele puede impedir la evacuación completa por dos mecanismos: «atrapamiento» de las heces en un «bolsillo» y pérdida de la fuerza del vector a lo largo del eje anorrectal. La presencia de rectocele puede llevar a una insatisfacción con el vaciado rectal, visitas repetidas al inodoro, manchado posdefecatorio, necesidad de aplicar presión manual a la pared vaginal posterior o al periné para rectificar el rectocele y de introducir el dedo en el ano para maximizar el vaciamiento rectal.

Se han empleado estrategias para corregir anatómicamente un rectocele reforzando la barrera entre el recto y la vagina (tabique rectovaginal). El reforzamiento rectovaginal varía según tres enfoques de acceso descritos: vaginal posterior (reparación posterior<sup>28</sup>), periné (reparación transperineal<sup>29</sup>) o ano (reparación transanal<sup>30</sup>).



En la mayoría de las reparaciones, la pared rectal redundante se pliega. Luego se reconstruye la pared vaginal con la resección de cualquier exceso de mucosa vaginal. Muchas reparaciones incluyen cierto grado de aproximación del músculo elevador del ano y la pared lateral de la pelvis para reforzar formalmente la reconstrucción del tabique rectovaginal, aunque con mayor riesgo de dispareunia. Todos los tipos de reparaciones se pueden reforzar con el uso de mallas biológicas. El acceso transperineal provee la ventaja potencial de combinarse con una esfinteroplastia en aquellas mujeres con un esfínter deficiente y un rectocele coexistente.

El grupo de trabajo CapaCITY realizó la única revisión sistemática<sup>1,31</sup> sobre los resultados de la reparación del rectocele para el tratamiento de la defecación obstruida o el estreñimiento. Esta revisión incluyó 3 ensayos aleatorizados y 40 estudios observacionales. Se observó que no hay evidencia que respalde la obtención de mejores resultados quirúrgicos basados en la selección de pacientes de acuerdo con el tamaño o grado particular del rectocele. Sin embargo, se sugiere elegir candidatos con las siguientes características: rectocele con síntomas típicos (abultamiento vaginal o prolapso y defecación problemática), dimensiones significativas del rectocele basadas en la evaluación de imagen y evidencia de «atrapamiento» fecal en la evaluación dinámica. Las contraindicaciones del procedimiento incluyen el diagnóstico de un desorden psiquiátrico mayor, síndromes de dolor crónico, obesidad mórbida, intususcepción rectoanal de alto grado, tabaquismo, incompetencia del esfínter anal o inflamación rectal. No hay evidencia suficiente para establecer que un procedimiento de refuerzo rectovaginal sea claramente superior a otro para el tratamiento del estreñimiento. La evidencia derivada de otras indicaciones para procedimientos de refuerzo rectovaginal (por ejemplo, prolapso de los órganos pélvicos) sugiere la superioridad de la reparación por vía vaginal (aunque esto no se ha demostrado en el tratamiento del estreñimiento), pero parece tener mayor riesgo de recurrencia a largo plazo. No hay evidencia de que el empleo de la malla provea un beneficio neto. El 73% (67-78%) de los pacientes informó de algún beneficio en el seguimiento posterior al año. Las tasas de complicaciones generales variaron mucho, pero sucedieron en el 7-17% de los pacientes, independientemente del tipo de abordaje. Las complicaciones graves como la fístula rectovaginal son raras (< 1 en 1,000 pacientes). Se ha informado de mortalidad en 1 de cada 1,600 pacientes. La evidencia derivada de otras indicaciones de procedimientos de refuerzo rectovaginal (prolapso de órganos pélvicos) sugiere un mayor riesgo de dispareunia con una reparación por vía vaginal aunada a la plastia del elevador del ano.

## ENEMA ANTERÓGRADO (PROCEDIMIENTO DE MALONE)

La colectomía es un procedimiento irreversible que se asocia con una alta morbilidad, eventos adversos frecuentes y resultados muy variables. Si el paciente prefiere evitar tal procedimiento irreversible, se puede considerar un estoma de Malone para la irrigación anterógrada del colon. Dicho procedimiento fue descrito por primera vez en 1990 por Malone, et al.<sup>32</sup> Durante este procedimiento, el apéndice se une a la pared abdominal anterior para servir como un estoma continente. Si el apéndice se ha removido con anterioridad, se puede crear una neopendicostomía mediante el uso de un segmento del íleon terminal o un colgajo del ciego. Inicialmente el procedimiento de Malone fue empleado en pacientes con incontinencia fecal, posteriormente se introdujo en el manejo de pacientes con estreñimiento. La literatura actual se centra en los resultados obtenidos en pacientes pediátricos. En la población adulta, los datos de los resultados a largo plazo y de calidad de vida muestran resultados contradictorios. La mediana de seguimiento de la mayoría de los estudios oscila entre los 6 y los 75 meses y abarca cohortes de 5 a 80 pacientes. En una revisión sistemática realizada por Chan, et al.<sup>33</sup> se documentó que, tras una mediana de seguimiento de 39 meses, la tasa de éxito fue del 67.7% (55-80%) en pacientes con estreñimiento. La tasa de morbilidad fue del 45% (29.6-60.4%). La infección del sitio quirúrgico (22.8%) y la estenosis del estoma (16.9%) fueron las complicaciones más frecuentes. La tasa de reoperación fue del 25.9% (11-40.8%) y la mortalidad, del 0%. El éxito del procedimiento depende de otros factores más allá de la técnica quirúrgica. Requiere pacientes altamente motivados y dedicados, así como vigilancia por parte de enfermeras especialistas en estomas y médicos con experiencia. El nivel de compromiso y cumplimiento es crítico para el éxito de los enemas. Es probable que la falta de experiencia en la selección de pacientes explique algunas de las fallas informadas en los estudios. Podría decirse que este procedimiento debe realizarse en unidades con personal de apoyo especializado, ya que en estas unidades se ha informado de tasas bajas de complicación y de reoperación.

## CONCLUSIONES

Con excepción de la escisión rectal, existen claras deficiencias en la evidencia actual para todos los procedimientos quirúrgicos dirigidos al tratamiento del EC en adultos. La evidencia sobre la colectomía, la rectopexia y la NES deriva mayormente de estudios observacionales, en los cuales preocupa un evidente sesgo que favorece realizar dicha intervención.



El tratamiento quirúrgico en pacientes con estreñimiento debe ofrecerse únicamente a pacientes en los que el resto de los tratamientos médicos relevantes hayan fallado. Debe seleccionarse cada procedimiento de acuerdo con las características funcionales y anatómicas de cada paciente. Todos los pacientes deben contar con un abordaje multidisciplinario especializado y los procedimientos quirúrgicos deben realizarse en centros hospitalarios altamente especializados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Knowles CH, Grossi U, Horrocks EJ, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Graded practice and future research recommendations. *Colorectal Dis.* 2017;19 Suppl 3:101-13.
- Ganio E, Masin A, Ratto C, et al. Short-term sacral nerve stimulation for functional anorectal and urinary disturbances: results in 40 patients: evaluation of a new option for anorectal functional disorders. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(9):1261-7.
- Knowles CH, Scott SM, Lunniss PJ. Slow transit constipation: a disorder of pelvic autonomic nerves? *Dig Dis Sci.* 2001;46(2):389-401.
- Mowatt G, Glazener C, Jarrett M. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3):CD004464.
- Kenefick NJ, Vaizey CJ, Cohen CRG, Nicholls RJ, Kamm MA. Double-blind placebo-controlled crossover study of sacral nerve stimulation for idiopathic constipation. *Br J Surg.* 2002;89(12):1570-1.
- Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, Ramsanahie A, Knowles CH. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD004464.
- Pilkington SA, Emmett C, Knowles CH, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results V: Sacral Nerve Stimulation. *Colorectal Dis.* 2017;19 Suppl 3:92-100.
- Dinning PG, Hunt L, Patton V, et al. Treatment efficacy of sacral nerve stimulation in slow transit constipation: a two-phase, double-blind randomized controlled crossover study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):733-40.
- Patton V, Stewart P, Lubowski DZ, Cook IJ, Dinning PG. Sacral Nerve Stimulation Fails to Offer Long-term Benefit in Patients With Slow-Transit Constipation. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(9):878-85.
- Zerbib F, Sproudhis L, Lehur PA, et al. Randomized clinical trial of sacral nerve stimulation for refractory constipation. *Br J Surg.* 2017;104(3):205-13.
- Yiannakou Y, Etherson K, Close H, et al. A randomized double-blinded sham-controlled cross-over trial of tined-lead sacral nerve stimulation testing for chronic constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(6):653-60.
- Smith JL. Sir Arbuthnot Lane, chronic intestinal stasis, and auto-intoxication. *Ann Intern Med.* 1982;96(3):365-9.
- Pfeifer J, Agachan F, Wexner SD. Surgery for constipation. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(4):444-60.
- Knowles CH, Scott M, Lunniss PJ. Outcome of colectomy for slow transit constipation. *Ann Surg.* 1999;230(5):627-38.
- Pfeifer J. Surgery for constipation. *Acta Chir Jugosl.* 2006;53(2):71-9.
- Knowles CH, Grossi U, Chapman M, Mason J, NIHR CapaCITY working group, Pelvic floor Society. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results I: Colonic resection. *Colorectal Dis.* 2017;19 Suppl 3:17-36.
- Shorvon PJ, McHugh S, Diamant NE, Somers S, Stevenson GW. Defecography in normal volunteers: results and implications. *Gut.* 1989;30(12):1737-49.
- Tou S, Brown SR, Nelson RL. Surgery for complete (full-thickness) rectal prolapse in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD001758.
- Grossi U, Knowles CH, Mason J, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results II: Hitching procedures for the rectum (rectal suspension). *Colorectal Dis.* 2017;19 Suppl 3:37-48.
- Hogan AM, Tejedor P, Lindsey I, et al. Pregnancy after laparoscopic ventral mesh rectopexy: implications and outcomes. *Colorectal Dis.* 2017;19(9):O345-9.
- Lenisa L, Schwandner O, Stuto A, et al. STARR with Contour Transtar: prospective multicentre European study. *Colorectal Dis.* 2009;11(8):821-7.
- Dippolito A, Esser S, Reed J. Anterior modification of Delorme procedure provides equivalent results to Delorme procedure in treatment of rectal outlet obstruction. *Curr Surg.* 2005;62(6):609-12.
- Corman ML, Carriero A, Hager T, et al. Consensus conference on the stapled transanal rectal resection (STARR) for disordered defaecation. *Colorectal Dis.* 2006;8(2):98-101.
- Mercer-Jones M, Grossi U, Pares D, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results III: Rectal wall excisional procedures (Rectal Excision). *Colorectal Dis.* 2017;19 Suppl 3:49-72.
- Renzi A, Brillantino A, Di Sarno G, Izzo D, D'Aniello F, Falato A. Improved clinical outcomes with a new contour-curved stapler in the surgical treatment of obstructed defecation syndrome: a mid-term randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(6):736-42.
- Boccasanta P, Venturi M, Roviato G. What is the benefit of a new stapler device in the surgical treatment of obstructed defecation? Three-year outcomes from a randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(1):77-84.
- Jayne DG, Schwandner O, Stuto A. Stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome: one-year results of the European STARR Registry. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(7):1205-12; discussion 1212-4.
- Mellgren A, Anzén B, Nilsson BY, et al. Results of rectocele repair. A prospective study. *Dis Colon Rectum.* 1995;38(1):7-13.
- Farid M, Madbouly KM, Hussein A, Mahdy T, Moneim HA, Omar W. Randomized controlled trial between perineal and anal repairs of rectocele in obstructed defecation. *World J Surg.* 2010;34(4):822-9.
- Block IR. Transrectal repair of rectocele using obliterative suture. *Dis Colon Rectum.* 1986;29(11):707-11.
- Grossi U, Horrocks EJ, Mason J, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results IV: Recto-vaginal reinforcement procedures. *Colorectal Dis.* 2017;19 Suppl 3:73-91.
- Malone PS, Ransley PG, Kiely EM. Preliminary report: the antegrade continence enema. *Lancet.* 1990;336(8725):1217-8.
- Chan DSY, Delicata RJ. Meta-analysis of antegrade continence enema in adults with faecal incontinence and constipation. *Br J Surg.* 2016;103(4):322-7.

# Sección II.

# Síndrome del intestino irritable

## CAPÍTULO 10

# Epidemiología global y en México del síndrome del intestino irritable

Aurelio López Colombo

### RESUMEN

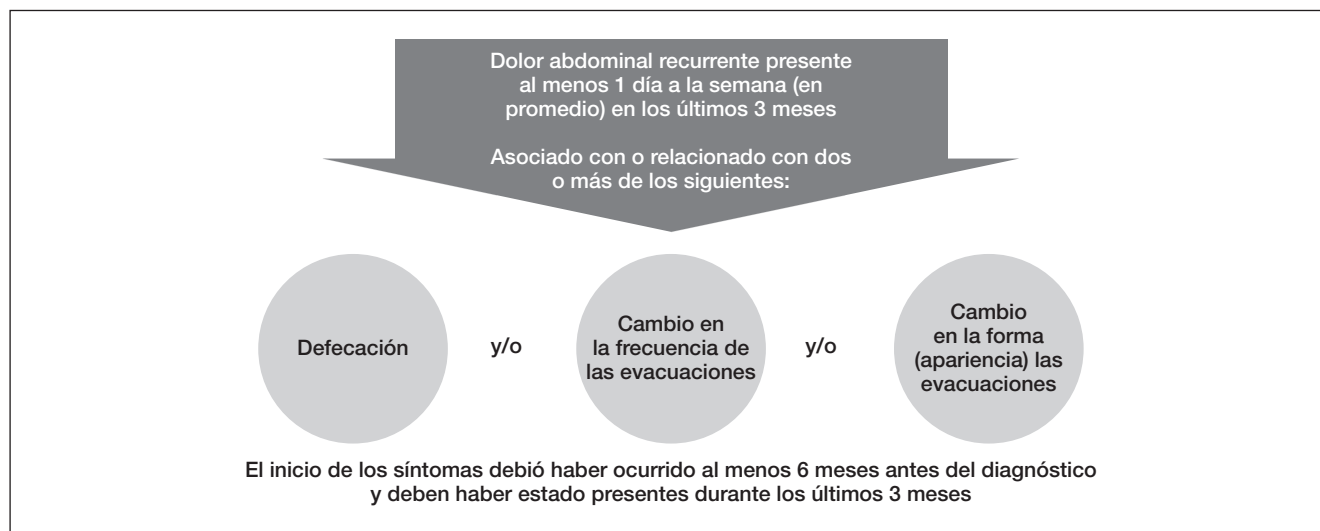
El síndrome del intestino irritable (SII) ha sido el padecimiento clave para el entendimiento de los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI), ahora denominados trastornos de la interacción cerebro-intestino. Es un trastorno frecuente, con una prevalencia global del 11.2% y una incidencia estimada del 1-2%. En México la prevalencia de este padecimiento es variable, en parte debido a los criterios empleados para su diagnóstico. Cuando se han utilizado los criterios de Roma II en población abierta se ha descrito una frecuencia del 16 al 16.9%. Los criterios de Roma III han mostrado una mayor especificidad y la prevalencia reportada en población abierta mexicana oscila entre el 4.4 y el 7.6%. Aún no se cuenta con datos de prevalencia que utilicen los criterios más recientes de Roma IV. Los subtipos más frecuentes de SII en México son el SII mixto (SII-M) y el SII con predominio de estreñimiento (SII-E), ambos con frecuencias superiores al 40%. El SII tiene un impacto económico importante tanto para el paciente como para los servicios de salud. El costo para el paciente además incluye una reducción en su calidad de vida. Conocer la epidemiología de este padecimiento puede ayudar al clínico a tomar mejores decisiones relacionadas con el abordaje diagnóstico y el plan terapéutico.

**Palabras clave:** Síndrome de intestino irritable. Epidemiología. Prevalencia. Factores de riesgo. México.

### INTRODUCCIÓN

La relevancia del SII va más allá de su frecuencia, del impacto económico que genera a los servicios de salud y de la pérdida de la calidad de vida de los individuos que lo padecen. Además de todo esto, se puede señalar que el SII ha sido el padecimiento clave para el entendimiento de los TFGI, que ahora conocemos como trastornos de la interacción cerebro-intestino. En 1978, Manning, et al. publicaron los primeros criterios diagnósticos para un trastorno funcional: el SII<sup>1</sup>. Su objetivo fue distinguir esta entidad de alteraciones orgánicas con base en los síntomas. Identificaron cuatro síntomas que eran más comunes en pacientes con SII: distensión abdominal, alivio del dolor con la evacuación, evacuaciones sueltas y evacuaciones más frecuentes que se presentaban con el inicio del dolor. Estos criterios cayeron en desuso porque distinguían tan sólo a un subgrupo de pacientes con SII. En 1984 Kruijs, et al. propusieron un

grupo de síntomas similar: dolor abdominal, meteorismo y alteración del hábito intestinal, pero además hicieron hincapié en la cronicidad del padecimiento y sugirieron una duración de los síntomas de dos años. Quizá lo más importante fue que destacaron la necesidad de considerar los datos de alarma, que obligaban a descartar una enfermedad orgánica<sup>2</sup>. Esta idea de generar criterios diagnósticos tuvo éxito en una época en la que se transitaba de un modelo biomédico a uno biopsicosocial, lo que finalmente condujo a que en 1988 un grupo de expertos se reuniera en Roma para analizar los TFGI con el objetivo de clasificarlos con un esquema basado en los síntomas<sup>2,3</sup>. Desde entonces han aparecido cuatro ediciones de los criterios diagnósticos de Roma. Tanto la definición como los criterios diagnósticos se han ido modificando, a veces poco y a veces sustancialmente, entre una edición y otra. Es importante señalarlo, ya que esto, aunado a otros factores, ha tenido un impacto en la epidemiología del padecimiento.



**Figura 1.** Criterios de Roma IV para el diagnóstico de SII.

## DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

De acuerdo con los criterios de Roma IV, el SII se define como un trastorno funcional intestinal en el que el dolor abdominal recurrente se asocia con la defecación o con cambios en el hábito intestinal. Con «cambios en el hábito intestinal» se hace referencia a la presencia de estreñimiento, diarrea o un patrón mixto en el que se presenten tanto estreñimiento como diarrea. Aunque no es requisito para el diagnóstico, se reconoce que la distensión abdominal, objetiva o subjetiva, es frecuente en el SII. Requisito fundamental para considerar el diagnóstico de SII es que el padecimiento sea crónico, por lo que para cumplir los criterios diagnósticos se requiere que los síntomas se hayan iniciado al menos seis meses antes y que estén presentes en los últimos tres meses<sup>4</sup> (Fig. 1).

## PREVALENCIA GLOBAL E INCIDENCIA DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

En 2012, Rebecca Lovell y Alexander Ford publicaron un metaanálisis de la literatura cuyo objetivo fue determinar la prevalencia global y los factores de riesgo para el SII. Realizaron una búsqueda en Embase y Medline para identificar estudios transversales que reportaran la prevalencia del SII desde 1947 hasta 2011. Sólo incluyeron estudios que reportaran la prevalencia en población general o en la comunidad, por lo que excluyeron, entre otros, los estudios que reportaran prevalencias en estudiantes universitarios o empleados de instituciones. Sólo incluyeron estudios

que reportaran la evaluación de al menos 50 participantes y que definieran el SII de acuerdo a alguno de los siguientes criterios: Manning, Roma I, Roma II, Roma III o algún cuestionario. De un total de 390 estudios, seleccionaron 81, que reportaron la prevalencia del SII en un total de 260,960 sujetos. Se identificó una prevalencia global del SII del 11.2% (intervalo de confianza [IC] 95%: 9.8-12.8%). Las prevalencias variaron sustancialmente entre países y según los criterios diagnósticos utilizados. La prevalencia más baja reportada fue del 1.1% en dos estudios, uno de EE.UU. en el que se empleó un cuestionario y otro de Irán en el cual se utilizaron los criterios de Roma III. La prevalencia más alta reportada fue del 45% en un estudio de Pakistán en el que se utilizaron los criterios de Roma II<sup>5</sup>.

Aunque éste es un estudio valioso, tiene algunas limitaciones. No incluye datos de todo el mundo, debido a que en el momento de su publicación la información de algunos lugares era escasa; particularmente no se incluyen datos de México. Otra limitación es la gran heterogeneidad identificada en el estudio. Finalmente, por su fecha de publicación, una limitación más es que no se incluyeron estudios realizados con los actuales criterios de Roma IV.

La Fundación de Roma ha realizado un estudio epidemiológico global bajo la dirección del Dr. Ami Sperber cuyo objetivo es determinar la prevalencia del SII utilizando los nuevos criterios de Roma IV. Este estudio incluye información de varios países, entre los cuales se encuentra México, y actualmente está en proceso de publicación<sup>6</sup>. Como parte de este estudio, ya ha sido publicada la prevalencia de los trastornos funcionales intestinales en EE.UU., Inglaterra y Canadá. La información se ha extraído de un total de 5,931 encuestas válidas de los tres países y se ha identificado que uno de cada cuatro individuos presenta al menos uno de

los seis trastornos incluidos en la categoría de trastornos funcionales intestinales. La prevalencia del SII ha sido semejante entre los tres países y ha oscilado del 4.4 al 4.8%<sup>7</sup>.

Existen pocos estudios que reporten la incidencia del SII; sin embargo, algunos estudios longitudinales realizados en EE.UU. permiten estimar la incidencia del SII en entre el 1 y el 2% por año<sup>8</sup>.

## PREVALENCIA DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE EN MÉXICO

En México se han realizado varios estudios con el objetivo de determinar la prevalencia del SII. Uno de los primeros proyectos que evaluó de manera sistemática e integral los TFGI en México fue el realizado por Schmulson, et al.<sup>9</sup>. Una gran aportación de este estudio, realizado en voluntarios de una universidad de la Ciudad de México, fue la validación del cuestionario modular Roma II en español mexicano. En este estudio se identificó una elevada prevalencia del SII: 35.5%. Esta frecuencia tan alta se puede explicar porque se trató de una población seleccionada: individuos que acudían a una universidad, que por sus características pudieran representar a un grupo de personas con alta frecuencia de SII. Probablemente también influyó el tipo de muestreo: en los estudios en los que se invita a voluntarios a participar mediante un anuncio puede haber una sobreestimación de la frecuencia, ya que tienden a acudir más los que se sienten enfermos. Por esta razón se decidió realizar otro estudio en población abierta; se llevó a cabo en el Estado de Tlaxcala y se aplicó el mismo cuestionario de Roma II utilizado en el estudio previo a 500 individuos en visitas domiciliarias con una representación proporcional de los municipios de la entidad<sup>10</sup>. El resultado fue que, utilizando los criterios de Roma II, aplicados en la comunidad, el SII se presentó en el 16.0% (IC 85%: 12.9-19.5) de la población mexicana. Los resultados de este estudio fueron consistentes con otro realizado en población abierta de la ciudad de Veracruz en el que se evaluó la prevalencia del SII mediante un cuestionario basado en los criterios de Roma II y cuyo resultado fue del 16.9%<sup>11</sup>.

Utilizando la misma metodología y en la misma región geográfica, el Estado de Tlaxcala, pero empleando el cuestionario de Roma III para adultos, la prevalencia del SII disminuyó sustancialmente: 4.4 (IC 95%: 2.8-6.5)<sup>12</sup>. Estas diferencias probablemente traducen una mayor especificidad de los criterios de Roma III con respecto a los anteriores, un efecto deseado cuando se proponen criterios basados en síntomas para establecer diagnósticos.

Un proyecto denominado Síntomas Gastrointestinales en México (SIGAME) también evaluó la prevalencia de los principales TFGI en nuestro país. En este estudio se

encuestaron 3,925 individuos seleccionados de ocho regiones geográficas de México y a quienes se les aplicó el cuestionario de Roma III. La prevalencia de SII encontrada en este estudio fue del 7.6% (IC 95%: 6.8-8.5); la prevalencia más baja se presentó en el suroeste del país: 3.8% (IC 95%: 2.2-6.6) y la más alta, en la zona centro norte: 9.4% (IC 95% 6.6-13.2); las diferencias no fueron significativas entre ninguna de las ocho zonas evaluadas<sup>13</sup>.

## SUBTIPOS DE SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE EN MÉXICO

De acuerdo con el trastorno predominante en el hábito intestinal, el SII puede clasificarse en cuatro subtipos: SII-E, cuando el 25% o más de las evacuaciones son duras o en escíbalos (tipos 1 y 2 de la escala de Bristol); SII con predominio de diarrea (SII-D), cuando el 25% o más de las evacuaciones son flojas o aguadas (tipos 6 y 7 de la escala de Bristol); SII-M, cuando el 25% o más de las evacuaciones son los tipos 1 y 2 de la escala de Bristol y además el 25% o más son los tipos 6 y 7 de la escala de Bristol; aquellos individuos que reúnen los criterios de Roma IV para el SII pero no pueden ser catalogados dentro de alguno de los tres subtipos anteriores, como podría ser un individuo en el que sólo el 10 o 20% de sus evacuaciones son de tipo 1 y 2 o 6 y 7, se clasifican como SII no clasificable (SII-NC)<sup>2</sup>. Distinguir a qué subtipo de SII pertenece un determinado paciente es fundamental tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Los diagnósticos diferenciales y, por lo tanto, el abordaje diagnóstico son diferentes para los individuos con SII-D que para los individuos con SII-E. Por otra parte, la evidencia científica señala que algunos fármacos son útiles exclusivamente para un subtipo de SII o tienen mayor eficacia en uno u otro subtipo.

En México aún no existen estudios que determinen la prevalencia de cada uno de los subtipos de SII con los criterios de Roma IV, pero existen varios estudios que han utilizado los criterios de Roma II y de Roma III. Uno de ellos, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia y las características clínicas de los pacientes con SII-Roma III de acuerdo al hábito intestinal predominante, es de particular interés para el clínico, ya que se realizó a lo largo de todo el país en pacientes que solicitaron atención médica por trastornos intestinales. En este estudio se demostró que en los pacientes que acudían a consulta los dos subtipos más frecuentes fueron el SII-M y el SII-E, ambos por encima del 40%, mientras que la prevalencia del SII-D y del SII-NC en este grupo fue baja, del 5.6 y el 2.8%<sup>14</sup>. Estos hallazgos son semejantes a los de los estudios realizados en población abierta y resumidos en el Consenso Mexicano sobre el Síndrome del Intestino Irritable<sup>15</sup>. Conocer que la prevalencia del SII-D es baja sin duda tiene un impacto clínico, como se notará más adelante.

**Tabla 1. Factores de riesgo para el SII**

Factores personales		Factores psicológicos	
Mayor evidencia	Evidencia limitada*	Mayor evidencia	Evidencia limitada*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo femenino</li> <li>- Menor de 50 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte de nacimiento</li> <li>- Lactancia materna menor a 6 meses</li> <li>- Mascota herbívora en la infancia</li> <li>- Bajo peso al nacer</li> <li>- Índice de masa corporal bajo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sentirse enfermo (<i>illness behaviour</i>)</li> <li>- Baja calidad de vida</li> <li>- Estrés psicológico agudo</li> <li>- Eventos estresantes</li> <li>- Historia de abuso físico y sexual</li> <li>- Ansiedad, depresión o somatización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Violencia de pareja</li> <li>- Propensión a adicciones (<i>addictive behaviour</i>)</li> </ul>
Factores somáticos		Condiciones sociales	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones gastrointestinales</li> <li>- Síntomas somáticos (dolores: por ejemplo, dolor articular y migraña)</li> <li>- Endometriosis</li> <li>- Obesidad abdominal</li> <li>- Enfermedad diverticular</li> <li>- Uso de antibióticos</li> <li>- Cirugía abdominal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consumo de dieta irritante</li> <li>- Trastornos del sueño</li> <li>- Poco ejercicio físico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Condición socioeconómica (infancia)</li> <li>- Historia familiar de abuso de sustancias</li> <li>- Historia familiar de enfermedad mental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiciones de trabajo (autonomía insuficiente)</li> <li>- Trabajo por turnos</li> <li>- Condición marital (nunca casado)</li> <li>- Número de integrantes de la familia (a mayor número, mayor riesgo)</li> <li>- Exposición a la guerra en la infancia</li> </ul>

\*Evidencia limitada significa que los hallazgos están basados en estudios únicos, mientras que los demás han sido identificados en más de un estudio.  
Adaptado de Enck, et al.<sup>8</sup>.

## FACTORES DE RIESGO PARA EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El sexo femenino es el factor de riesgo más ampliamente reconocido en el mundo. Un metaanálisis de la literatura mostró una razón de momios de 1.16 (IC 95%: 1.53-1.82) de padecer SII en las mujeres al comparar con los hombres<sup>16</sup>. Sin bien existen diferencias entre países, en México se ha reportado una mayor prevalencia de SII en mujeres<sup>15</sup>. Los estudios muestran también que la incidencia del SII disminuye en individuos mayores de 50 años, de tal forma que la razón de momios de padecer SII si se es mayor de 50 años es de 0.75 (IC 95%: 0.62-0.92)<sup>5</sup>. Se han descrito múltiples factores de riesgo, algunos de ellos con evidencia limitada o con datos controversiales entre estudios<sup>8</sup>. La tabla 1 muestra algunos de los factores asociados que se han descrito.

## GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Además del subtipo de SII, otro factor que puede influir en el abordaje diagnóstico y el plan terapéutico es la gravedad de los síntomas. La gravedad del SII y los TFGI ha sido considerada por el Comité de Roma como un constructo en el que se incluyen los síntomas gastrointestinales y extraintestinales reportados por el paciente, así como el grado de invalidez y las percepciones y comportamientos

asociados con el padecimiento. De acuerdo con esta revisión sistemática, el SII se presenta como leve en aproximadamente el 40% de los casos, moderado en el 35% y grave en el 25%<sup>17</sup>.

## IMPACTO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Múltiples estudios han demostrado que el SII se asocia a costos sustanciales tanto para los sistemas de salud como para la sociedad y el paciente. El costo para el paciente se encuentra tanto en la dimensión emocional como en la física y social. Este costo se mide a través de cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). El SII reduce significativamente todas las dimensiones de la HRQoL. El 68% de los pacientes con SII reportan que omiten en promedio una actividad a la semana como resultado del padecimiento. El paciente además incurre en pérdidas económicas como consecuencia de los gastos médicos y de la disminución de los ingresos por ausencias laborales o la disminución de su rendimiento. Los gastos para los sistemas de salud varían de acuerdo con las características propias de cada país, pero incluyen visitas a los médicos de primer contacto, a urgencias y a especialistas, además de la utilización de estudios diagnósticos y tratamientos. Se estima que en EE.UU. se invierten entre 742 y 7,547 dólares anuales en la atención de un paciente con SII<sup>18</sup>. En México no existen



trabajos que evalúen el impacto económico del SII. Con respecto a la calidad de vida, un estudio demostró que las mujeres mexicanas con SII tienen peor HRQoL que las pacientes atendidas en EE.UU.<sup>19</sup>. Otro estudio que utilizó el cuestionario *short form - 36 (SF-36)* identificó que las mujeres con lupus y SII tienen peor calidad de vida que las mujeres con lupus sin SII<sup>20</sup>.

## ¿QUÉ ES IMPORTANTE PARA EL CLÍNICO?

La información epidemiológica es importante para el clínico, ya que le permite tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas basadas en la frecuencia de un padecimiento en una determinada ubicación geográfica. A manera de resumen, se puede señalar que cuando un médico de primer contacto o un especialista en México se enfrentan a un paciente que reúne los criterios diagnósticos de Roma IV para el SII y no presenta datos de alarma, podrán establecer el diagnóstico de SII con una probabilidad muy alta de estar en lo correcto. Si además se trata de un paciente femenino, menor de 50 años, con un patrón de evacuación mixto o con predominio de estreñimiento, la probabilidad aumenta aún más. Eso permite iniciar el tratamiento con un mínimo de evaluación paraclínica. En cambio, la presencia de un patrón de evacuación con predominio de diarrea, que es poco frecuente en nuestro país, requerirá una evaluación clínica y paraclínica más exhaustiva.

## BIBLIOGRAFÍA

- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J*. 1978;2:653-4.
- Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6:99.
- Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262-79.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150:1393-407.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-21.
- [Internet]. Disponible en: <https://theromefoundation.org/research-institute-rome-foundation/rome-foundation-global-epidemiology-study>.
- Palsos OS, Whitehead W, Törnblom H, et al. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020. [Epub ahead of print].
- Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014.
- Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis*. 2006;24:342-7.
- López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:606174.
- Valerio-Ureña J, Vásquez-Fernández F, Jiménez-Pineda A, et al. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población abierta de la ciudad de Veracruz, México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;75(1):36-41.
- 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(5):829-30.
- Amieva-Balmori M, Remes Troche JM. Epidemiología del síndrome de intestino irritable en México. En: Remes-Troche JM. Síntomas gastrointestinales en México. Un estudio epidemiológico. SIGAME. 1.ª ed. Ciudad de México: Editorial ASECOM; 2015.
- Schmulson M, Vargas JA, López-Colombo A, et al. Prevalencia y caracterización de los subtipos de SII según los criterios de Roma III, en un estudio clínico, multicéntrico. Reporte del grupo mexicano de estudio para el SII. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;75(4):427-38.
- Carmona-Sánchez RI, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81(3):149-67.
- Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:991-1000.
- Drossman DA, Chang L, Bellamy N, et al. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. *Am J Gastroenterol*. 2011;106: 1749-59.
- Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1023-34.
- Schmulson M, Ortiz O, Mejia-Arangure JM, et al. Further validation of the IBS-QOL: female Mexican IBS patients have poorer quality of life than females from North Carolina. *Dig Dis Sci*. 2007;52:2950-5.
- García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, López-Colombo A, et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in female patients with mild systemic lupus erythematosus: frequency, related factors and quality of life. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:958-66.

## CAPÍTULO 11

# Fisiopatología del síndrome del intestino irritable

Marina Alejandra González Martínez

### RESUMEN

El síndrome del intestino irritable (SII) es el más frecuente de los trastornos funcionales gastrointestinales (GI). Se caracteriza por la presencia de un dolor abdominal recurrente asociado con la defecación o un cambio en la frecuencia o forma de las evacuaciones. La fisiopatología es compleja y multifactorial, y se debe a una alteración en la interacción intestino-cerebro en la que intervienen factores de riesgo genéticos, ambientales y psicológicos y factores que exacerban los síntomas, como infecciones entéricas, intolerancias alimentarias y estrés crónico, que ocasionan alteración en la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral, aumento en la permeabilidad epitelial, alteración en la microbiota y activación inmune e inflamación de bajo grado.

**Palabras clave:** Síndrome del intestino irritable. Fisiopatología. Interacción intestino-cerebro. Hipersensibilidad visceral. Microbiota intestinal.

### INTRODUCCIÓN

Debido a las nuevas evidencias sobre su base fisiopatológica, los trastornos funcionales GI se denominan ahora trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC) y se definen como un grupo de trastornos clasificados con base en síntomas GI. La fisiopatología es compleja y multifactorial, y se debe a una alteración en la interacción intestino-cerebro en la que intervienen factores de riesgo genéticos, ambientales y psicológicos, y factores que exacerban los síntomas, como gastroenteritis infecciosa, intolerancias alimentarias y estrés crónico, resultando en mecanismos fisiopatológicos variables que incluyen alteración en la motilidad intestinal, hiperalgesia visceral (debida a una sensibilización periférica y una sensibilización central), aumento en la permeabilidad epitelial, activación inmune, microbiota alterada y alteración en la interacción intestino-cerebro<sup>1</sup>.

La evidencia científica ha aportado datos relacionados con todos estos mecanismos fisiopatológicos como causa del SII.

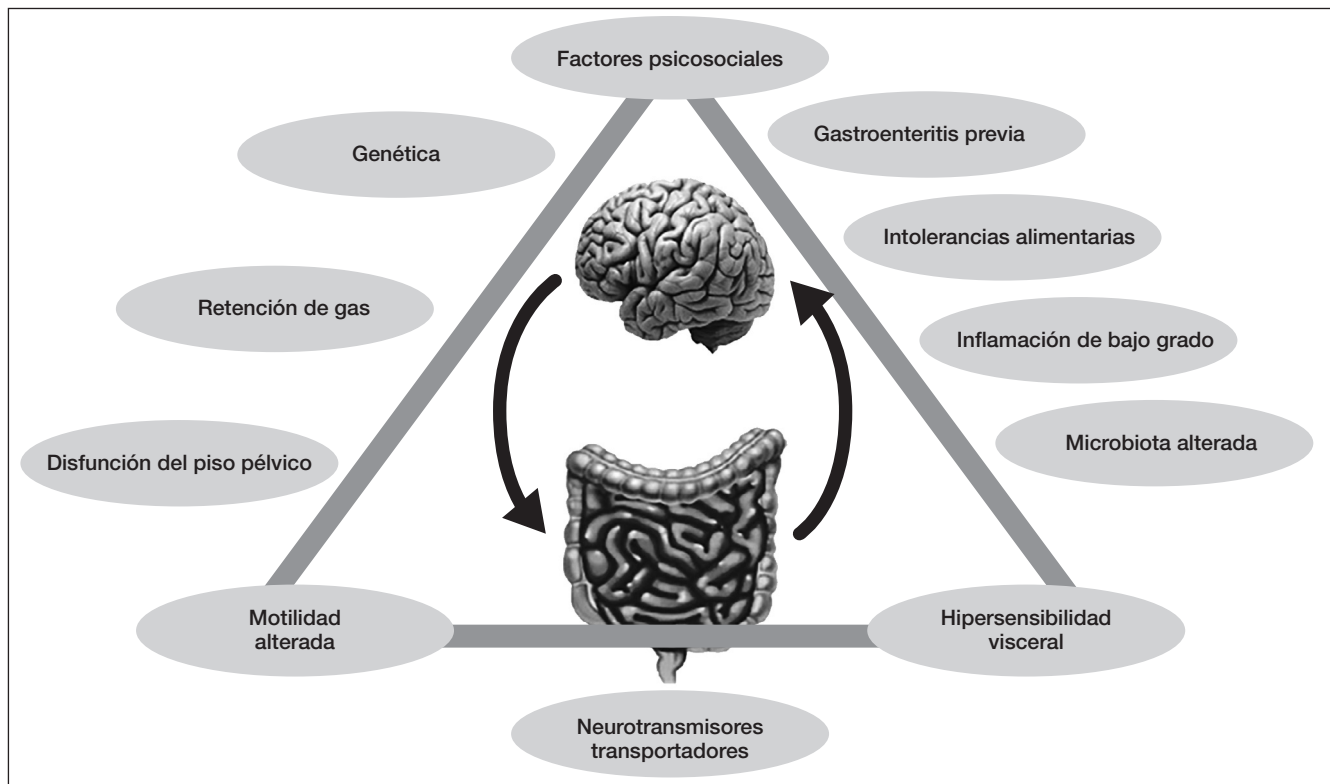
Los trastornos funcionales intestinales incluyen el SII, el estreñimiento funcional, la diarrea funcional, la distensión

abdominal funcional, el trastorno funcional intestinal inespecífico y el estreñimiento inducido por opioides.

El SII es el más frecuente de los trastornos de la interacción cerebro-intestino. De acuerdo a Roma IV, se define como un trastorno funcional digestivo con presencia de dolor abdominal recurrente por lo menos un día a la semana asociado con dos o más de los siguientes criterios: relacionado con las evacuaciones, asociado con un cambio en la frecuencia de las evacuaciones, asociado con un cambio en la forma de las evacuaciones, y los criterios deben cumplirse los tres meses previos, con inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico<sup>2</sup>.

Esos síntomas impactan negativamente en el funcionamiento psicológico de los pacientes, hay una disminución en la calidad de vida, específicamente en la función física y mental, y representan costos en los sistemas de salud y además reducen la productividad laboral. El SII tiene un impacto en la vida diaria, ocasiona limitaciones en el trabajo, la intimidad, el esparcimiento y los hábitos alimenticios que ocurren principalmente cuando el paciente está más sintomático<sup>3</sup>.

La fisiopatología se entiende en forma incompleta y no existe una prueba para diagnosticar esta condición<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Fisiopatología del SII. Existe una alteración en la interacción del intestino-cerebro en la que intervienen factores de riesgo genéticos, ambientales y psicológicos, y otros factores que exacerbaban los síntomas y que ocasionan alteración en la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral, disbiosis y activación inmune e inflamación de bajo grado.

## FISIOPATOLOGÍA

Como se ha mencionado previamente, la fisiopatología del SII es multifactorial y compleja, y, en general, se considera que se debe a una alteración en la comunicación del eje intestino-cerebro en la que intervienen factores de riesgo genéticos, ambientales y psicológicos, y factores que exacerbaban los síntomas, como gastroenteritis infecciosa, intolerancias alimentarias y estrés crónico (Fig. 1).

### Predisposición genética

Existe evidencia que demuestra que los familiares de los sujetos con SII tienen una mayor probabilidad de sufrir la enfermedad que los sujetos controles.

En un estudio de casos y controles de 477 pacientes con SII y 1,492 familiares de éstos de primer grado, en comparación con 297 controles y 936 familiares de primer grado, el 50% de los familiares tuvieron SII frente al 27% de los parientes de los controles, lo cual corresponde a una razón de momios de 2.75 (intervalo de confianza [IC] 95%: 2.01-3.76)<sup>5</sup>. Los estudios en gemelos revelan heredabilidad; hay una mayor prevalencia de la enfermedad entre gemelos monocigóticos

que entre gemelos dicigóticos, pero probablemente también haya una fuerte influencia del medio ambiente, tal como la presencia de SII en la madre o el padre y la respuesta de los padres al dolor abdominal del niño<sup>6</sup>.

Se han propuesto múltiples genes para el SII y se han investigado al menos 60, pero no son reproducibles en todos los estudios<sup>7</sup>.

Más recientemente se han investigado los polimorfismos genéticos y se ha descrito que la presencia de polimorfismos de genes que regulan la inflamación puede ocurrir en sujetos con SII y modular la respuesta inflamatoria de bajo grado, como los genes de la interleucina 10 (IL-10) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), entre otros.

La serotonina es eliminada del espacio neuronal por una sustancia de alta afinidad, la transportadora de serotonina (SERT). Se ha estudiado la región polimórfica ligada al transportador de serotonina (5-HTTLPR) en la región promotora del gen *SLC6A4*, mostrando que el polimorfismo ss se asocia con un aumento en la disponibilidad de serotonina y con la presencia del subtipo de SII con predominio de diarrea (SII-D)<sup>8</sup>. Los polimorfismos de SERT en pacientes con SII sugieren un papel en la disfunción de SERT en la patogénesis de los síntomas, pero se requiere mayor investigación.

## Eventos estresantes de la vida

Más del 40% de los pacientes referidos al gastroenterólogo por trastornos funcionales GI, incluyendo SII, han reportado haber sido víctimas de abuso físico o sexual. Una combinación de abuso en la infancia aumenta al triple en la edad adulta el riesgo de SII. Una historia de abuso parece asociarse con una tendencia a expresar el estrés psicológico a través de distintos síntomas físicos. El mecanismo subyacente para un mayor reporte de dolor y peor estado de salud no está claro, pero la autculpa y el autosilenciamiento pueden mediar la conexión entre el abuso emocional y los síntomas funcionales GI<sup>9</sup>.

Algunos investigadores cuestionan la hipótesis de que las experiencias de abuso conducen a trastornos funcionales intestinales y, en cambio, resaltan una relación de abuso con la psicopatología.

Eventos estresantes en la infancia y la vida adulta se han considerado factores de riesgo para el SII: traumatismo perinatal, divorcio, muerte de un familiar, desempleo y exposición a la guerra o a revoluciones políticas<sup>10</sup>.

## Gastroenteritis y síndrome del intestino irritable postinfeccioso

Múltiples estudios confirman que una gastroenteritis infecciosa es crítica en la patogénesis del SII. Se llama SII postinfeccioso (SII-PI) cuando los síntomas del SII aparecen en un paciente después de una infección enteral. La mayoría de los pacientes mejoran en pocos días, pero alrededor del 10% experimentan síntomas persistentes que progresan a SII<sup>11</sup>. En un metaanálisis, la probabilidad de desarrollar SII incrementó 6-7 veces más en los sujetos expuestos a un episodio de gastroenteritis aguda que en los sujetos no expuestos<sup>12</sup>.

Se ha informado de una prevalencia del SII-PI del 7-33%, pero hay grandes variaciones, sobre todo dependiendo del tiempo de observación. La prevalencia desciende a los largo de los años, lo cual sugiere un mejor pronóstico que con otras etiologías del SII. Por ejemplo, dos años después de un brote de gastroenteritis aguda, en Walkerton (Canadá) se informó de una prevalencia del 30.4%, y a los ocho años era del 15.4%<sup>13</sup>.

Si bien la etiología bacteriana es la más estudiada, principalmente por *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* 0147, *Shigella* y *Salmonella*, también se han reconocido las infecciones parasitarias y virales, y se ha identificado a *Giardia lamblia*, *Trichinella britovi* y *Norovirus*<sup>14</sup>.

Los mecanismos del SII-PI no están del todo claros; los estudios han indicado que la inflamación, los polimorfismos genéticos en genes asociados a las respuestas inmunes a

patógenos infecciosos y la función inmune pueden contribuir a la presencia de SII-PI.

La inflamación de bajo grado se reconoce como el principal mecanismo fisiopatológico del SII-PI. Se informó de que especímenes de biopsias rectales tomadas de pacientes después de una infección por *Campylobacter* mostraron un aumento en leucocitos, linfocitos intraepiteliales, mastocitos en la lámina propia y células endocrinas. Otro estudio mostró que tres meses después de una gastroenteritis los pacientes con SII-PI continuaron con un aumento en las cuentas de células inflamatorias crónicas mientras que los controles sanos regresaron a niveles normales<sup>15</sup>.

Más aún, varios estudios han demostrado que la infiltración y activación de mastocitos intestinales después de una infección a menudo dan como resultado una inflamación de la mucosa y el desarrollo de SII-PI; tales hallazgos apoyan la relación entre la inflamación de la mucosa y el SII-PI. Un estudio reciente ha encontrado que los brotes de enteritis viral y bacteriana pueden llevar al SII-PI hasta en el 13% de los pacientes<sup>16</sup>.

Varias líneas de evidencia indican que la inflamación y las células inmunes juegan un papel en el sistema neuroendocrino intestinal, que controla las funciones sensitivas y motoras GI.

Se ha identificado una asociación entre el SII-PI y la persistencia de anomalías de la mucosa, la hiperplasia de células enterocromafines y el aumento en la permeabilidad de la mucosa, aumento que facilita la transferencia de antígenos a través de la mucosa intestinal, lo cual lleva a una cascada de inflamación caracterizada por un aumento en el número de células inmunes<sup>17</sup>.

Las células enterocromafines constituyen la fuente principal de almacenamiento de serotonina en el organismo y existe evidencia de que los pacientes con SII presentan un incremento en la liberación de serotonina, y su efecto procinético y secretor de la serotonina puede estar relacionado con la presencia de diarrea en el SII-D.

Hay informes de un aumento en los niveles en plasma de citocinas proinflamatorias en pacientes con SII-PI, mayor expresión en IL-1 $\beta$  mensajero del ácido ribonucleico (mARN) en la mucosa rectal de pacientes con síntomas de SII después de una gastroenteritis aguda, pero no en sujetos controles asintomáticos<sup>18</sup>.

En el SII existe una activación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA), que está implicado en la alteración de la permeabilidad intestinal. Así pues, la permeabilidad intestinal puede estar aumentada por efectos del eje HHA, pero también por mediadores de la disbiosis, infecciones GI o sobrecrecimiento bacteriano (SCB)<sup>19</sup>.

Se sugiere que la respuesta inflamatoria a la infección, más que el patógeno infeccioso por sí mismo, predispone a la aparición del SII.

## Sobrecrecimiento bacteriano

Se ha implicado al SCB como un mecanismo de síntomas en el SII, pero aún existe controversia al respecto.

Convencionalmente el SCB se ha definido como la presencia de más de  $10^5$  bacterias por mililitro de contenido intestinal. Utilizando este valor de corte no se ha demostrado una mayor prevalencia de SCB en pacientes con SII. Sin embargo, cuando se utiliza un valor de corte de  $10^3$ , la prevalencia de SCB en el SII parece ser más relevante, pero se necesitan más estudios que lo corroboren<sup>20</sup>.

El SCB se diagnostica a través de un método indirecto con prueba de aliento con glucosa o lactulosa, y la exactitud de estos métodos es discutible. Estas limitaciones diagnósticas han dado como resultado un amplio rango de reportes de la prevalencia del SCB, del 10 al 84%, en pacientes con SII. Esta gran variabilidad ocurre por la falta de estandarización de las pruebas de aliento en relación con el tipo y dosis de carbohidrato, la duración de la prueba y la interpretación de los resultados.

La prevalencia es del 28-84% con la prueba de aliento con lactulosa, del 2-31% con la prueba de aliento con glucosa y más baja, del 2-6%, cuando se han usado cultivos de líquido intestinal<sup>14</sup>.

Hay un creciente número de estudios de investigación que implican al SCB en los síntomas del SII, y en un metaanálisis se encontró que es más prevalente en pacientes con SII<sup>21,22</sup> y que la erradicación de la sobrepoblación bacteriana con antibióticos no absorbibles alivia los síntomas en el 80% de los casos aproximadamente<sup>23</sup>. La presencia de SCB podría asociarse con anomalías en la función motora intestinal y ser causante de los síntomas (especialmente, de la distensión abdominal). Se ha informado de que pacientes con SII y SCB presentan pocos eventos de la fase III durante la manometría en comparación con los controles. Posserud, et al. realizaron una manometría y cultivos de aspirado duodenal de pacientes con SII y de un grupo de control, y encontraron que los enfermos con SII tenían menos eventos de la fase III del complejo motor migratorio que los pacientes sin SCB. No hubo correlación entre la cuenta bacteriana y el patrón de los síntomas<sup>24</sup>.

En resumen, la hipótesis del SCB en el SII sigue siendo controversial, ya que se basa en pruebas de aliento. El SCB puede ser consecuencia de la gastroenteritis, pero puede estar relacionado también con el uso de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones.

Probablemente en un futuro los estudios con técnicas de biología molecular que analicen la composición microbiana de la microbiota del intestino delgado contribuirán a definir esta controversia.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A pesar de que no hay consenso en la patogénesis del SII, un punto de acuerdo sobre su fisiopatología es que los síntomas conllevan una desregulación del eje cerebro-intestino, que se manifiesta como una percepción visceral aumentada. La evidencia sugiere que el SII es multifactorial y que la constelación de síntomas puede surgir de varias etiologías, que pueden diferir entre los subgrupos de pacientes. Hasta ahora no hay un biomarcador único que pueda abarcar los diferentes mecanismos fisiopatológicos en el SII.

### Hipersensibilidad visceral

Una teoría unificadora en la patogénesis del SII y otros trastornos funcionales digestivos es que existe una desregulación en la compleja interacción entre la luz intestinal, la mucosa, el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central (SNC), así como la comunicación entre esos dominios, que resulta en la sensación y la motilidad alterada.

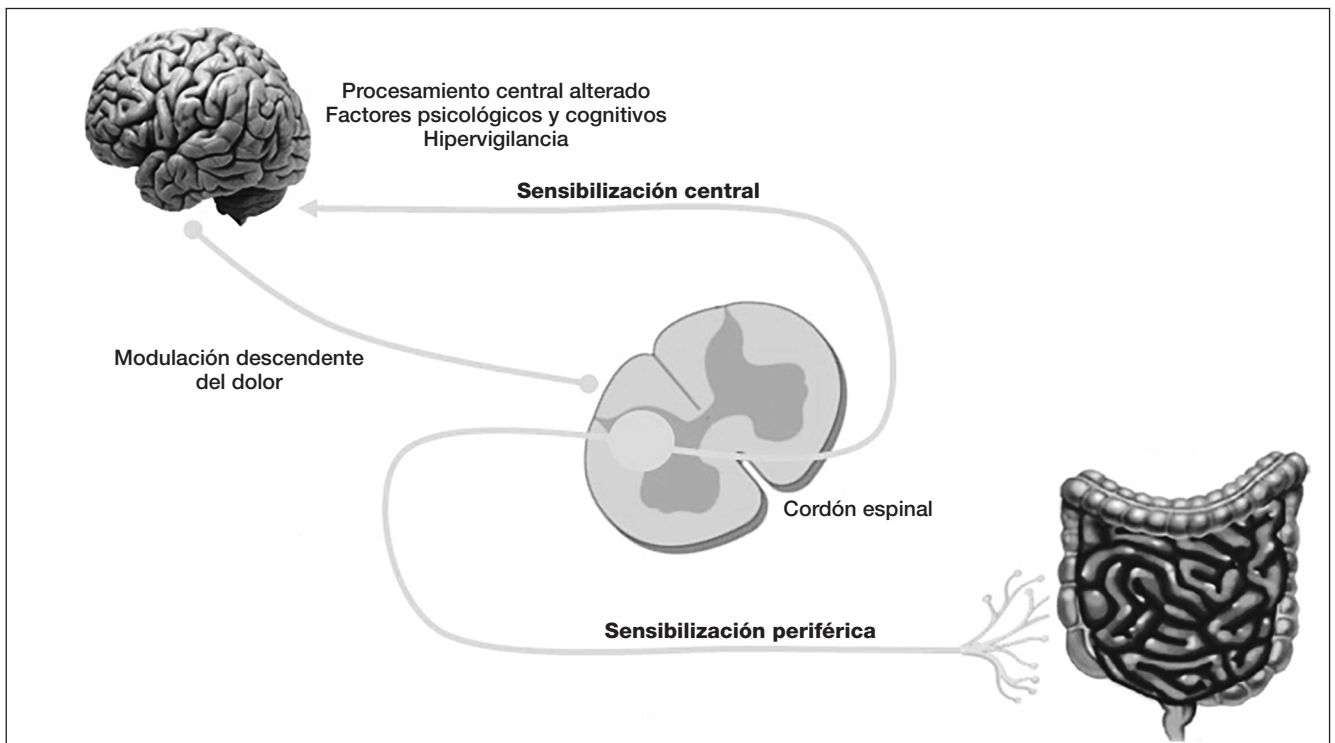
Puede ocurrir un aumento en la percepción del estímulo visceral (Fig. 2) en los pacientes con SII, como resultado de una mayor sensibilidad de las vías aferentes viscerales o por la amplificación central de *input* de aferentes viscerales. Este fenómeno puede representar disfunción en uno o en la combinación de los componentes involucrados en la sensación intestinal, incluyendo la transmisión de señales desde el intestino, la transmisión de señales al SNC y la modulación y procesamiento de sensaciones por el SNC.

Numerosos estudios han demostrado la relación entre el SII y una sensibilidad intestinal aumentada. La hipersensibilidad rectal se ha propuesto como un marcador, y el umbral de sensación rectal medido con un barostato ha sido menor en pacientes con SII que en los controles sanos después de la distensión rectal<sup>25</sup>.

Técnicas para cuantificar la actividad del cerebro, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) e imágenes con resonancia magnética funcional, evalúan dónde y cómo son centralmente procesados los estímulos viscerales en individuos sanos y exploran posibles diferencias en el SII. Algunos estudios sugieren una activación aberrante del cerebro durante la distensión rectal mediante el barostato en pacientes con SII.

Los estudios de imagen cerebral en respuesta a la distensión rectal han encontrado una activación consistente en el SII y controles en las regiones comprometidas con procesamiento visceral (tálamo, ínsula, región anterior de la corteza media del cíngulo), pero con diferencias en la localización y extensión de las áreas y la activación de las





**Figura 2.** Factores que participan en la hipersensibilidad visceral: incluyen sensibilización periférica, sensibilización central, modulación del dolor y factores cognitivos y psicológicos, como la hipervigilancia.

regiones asociadas con la excitación, así como de la región mediocerebral relacionada con la modulación del dolor<sup>26</sup>.

Hay una buena evidencia que sugiere que los hallazgos de la sensibilidad aumentada a la distensión rectal están influenciados por el estrés, los factores psicológicos, incluyendo la hipervigilancia y la tendencia a reportar sensaciones como dolorosas<sup>27</sup>.

También los hallazgos de los registros cerebrales de potenciales evocados después de la estimulación rectal apoyan la hipersensibilidad visceral aferente como mecanismo subyacente.

### Comorbilidad psicológica

La alteración psicológica está asociada con el SII, en especial en pacientes que buscan atención médica. Es frecuente la comorbilidad psicológica o psiquiátrica; se informa del 40-90% de prevalencia en centros de tercer nivel.

Estudios de la comunidad revelan que los eventos de vida estresantes, la angustia psicológica, la depresión y la ansiedad están ligados con síntomas médicos sin enfermedad identificada y con un aumento en la utilización y costos de los cuidados de la salud.

Los diagnósticos psiquiátricos concurrentes comunes en pacientes con SII incluyen trastornos de pánico, de ansiedad generalizada y de estrés postraumático. Trastornos concurrentes del estado de ánimo incluyen depresión mayor, trastorno distímico y trastornos somatoformes<sup>9</sup>.

### Disfunción autonómica

Algunos estudios han informado de que existen anomalías en la función autonómica extrínseca en el 25% de los pacientes con trastornos funcionales intestinales. Cambios en el tono autonómico se asocian con los síntomas en el SII. La disfunción colinérgica vagal se detecta en los que presentan SII con predominio de estreñimiento y un exceso adrenérgico en aquellos del subgrupo de SII-D<sup>28</sup>.

Además de tener la disfunción autonómica en estado basal, también se ha encontrado que, comparativamente con los sujetos sanos, hay una respuesta alterada a los estímulos viscerales, como ocurre durante la sigmoidoscopia, y se relaciona con la duración de la enfermedad<sup>29</sup>.

Así pues, el SII se asocia con alteraciones autonómicas tales como un incremento del tono simpático y una disminución del tono vagal, acompañados de respuestas emocionales. El eje HHA integra la respuesta neurobiológica al estrés con el sistema nervioso autónomo y el sistema inmune.



## Alteraciones motoras gastrointestinales

Tradicionalmente el SII se ha considerado un trastorno de la motilidad intestinal, pero en realidad ninguna alteración motora ha sido consistente.

La actividad motora colónica en sujetos sanos principalmente consiste en contracciones esporádicas y no propagadas y la progresión del contenido intestinal por movimientos propagados llamados contracciones propagadas de gran amplitud (*high amplitud propagatory contractions* [HAPC]). La frecuencia de las HAPC en pacientes con SII puede explicar los movimientos intestinales frecuentes que causan diarrea en el SII-D, mientras que las HAPC son escasas en pacientes con SII-E<sup>30</sup>. El tránsito colónico generalmente es acelerado en el SII-D y lento en el SII-E, de acuerdo a varios estudios; de cualquier manera, reportes en relación con la motilidad colónica y los subtipos de SII son inconsistentes<sup>9</sup>. En un estudio el 70% de los pacientes con SII-E y el 50% de los pacientes con SII-D notaron sensación de evacuación incompleta<sup>31</sup>. Datos más recientes proporcionan evidencia de que la disineria del piso pélvico causa síntomas característicos del SII, incluyendo bloqueo, digitalización, dolor anal, esfuerzo y defecación incompleta, lo que sugiere que las pruebas de la función anorrectal podrían considerarse en pacientes con SII y síntomas de disineria del piso pélvico<sup>32</sup>.

## Alteración en la microbiota

Diversos estudios han mostrado que la composición de la microbiota intestinal en pacientes con SII es diferente de la de los sujetos normales. Las alteraciones de la composición microbiana (disbiosis) ocurren tanto en pacientes adultos como en pediátricos. Debido a la heterogeneidad del SII y al empleo de diferentes métodos para el estudio de la microbiota intestinal, no es posible establecer una composición microbiana propia del SII<sup>14</sup>.

La mayoría de los estudios han analizado la composición microbiana de la microbiota intestinal en pacientes con SII mediante el cultivo de heces; algunos también en biopsias de la mucosa colónica, y se han utilizado técnicas moleculares basadas en la extracción del ADN y la amplificación de los genes *16S* del ARN ribosomal bacteriano, como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) en muestras de heces fecales y de la mucosa colónica. Todos han sido estudios de casos y controles, la mayoría en la población adulta y sólo uno en niños. Los resultados de más de 25 estudios publicados muestran que la ecología microbiana de la microbiota de los pacientes con SII es diferente de la de los sujetos normales<sup>33</sup>. La mayoría de los estudios se hicieron con cultivos y se encontró una

menor población de lactobacilos y bifidobacterias y un aumento en las bacterias facultativas, principalmente estreptococos coliformes y gérmenes anaerobios como *Clostridium*<sup>34</sup>. Por la heterogeneidad de las pruebas utilizadas, los estudios con técnicas moleculares han mostrado resultados poco consistentes e incluso controversiales en cuanto a la composición y diversidad de la microbiota en el SII.

Varios estudios han mostrado un incremento de los *Firmicutes*, principalmente en *Dorea*, *Ruminococcus* y el grupo de *Clostridium* spp, y una disminución de *Bacteroidetes* y *Bifidobacterium*<sup>35</sup>.

Esta información podría ser de utilidad para desarrollar métodos de diagnóstico con implicaciones en el tratamiento.

Las evidencias sugieren que las diferencias en la composición de la microbiota en el SII se relacionan con alteraciones de la sensibilidad visceral y la función motora del tracto GI, especialmente a nivel antroduodenal y colorrectal.

Múltiples estudios informan de la proliferación de especies bacterianas que producen más gas, especialmente metano. La presencia de esa microbiota metanogénica en pacientes con SII se asocia con un tránsito colónico más lento, hiposensibilidad rectal y alteraciones en la motilidad intestinal<sup>36</sup>.

Se requieren más estudios para determinar el efecto de la microbiota sobre las alteraciones sensitivas y motoras. Hay que considerar que existen otros factores que afectan a la microbiota, como el tipo de dieta y el uso de antibióticos.

## FACTORES DE LA DIETA

La mayoría de los pacientes mencionan que sus síntomas se disparan con la ingesta de alimentos específicos. En años recientes se han realizado muchas investigaciones sobre el papel de la dieta en el SII.

Algunos estudios han encontrado que el componente sensorial del reflejo gastrocolónico después de la ingesta de nutrientes está exagerado en pacientes con SII y que los lípidos intraluminales ocasionan una disminución en la depuración del gas intestinal por una inhibición del reflejo en el tránsito del intestino delgado<sup>37</sup>. También se ha informado de que una respuesta autonómica alterada después de los alimentos podría exacerbar los síntomas posprandiales en pacientes con SII.

## Alergia e intolerancia alimentaria

Muchos pacientes reportan que sus síntomas se asocian con ciertos alimentos, como lácteos y derivados, productos a base de trigo, cafeína, cebolla, granos, especies, y frituras,

entre otros; así, se ha propuesto la posibilidad de alergias a los alimentos causantes de los síntomas. La alergia a alimentos o hipersensibilidad se define como una respuesta alérgica en individuos susceptibles después de la ingesta de un alimento específico. De cualquier manera, hay poca evidencia de que la alergia alimentaria juegue un papel en el SII. Algunas líneas de evidencia indican que una respuesta inmune alterada y la inflamación pueden estar involucradas en la hipersensibilidad alimentaria en pacientes con SII. Hay reportes en que la hipersensibilidad alimentaria mediada por inmunoglobulina G (IgG) y los síntomas mejoran con una dieta de eliminación<sup>38</sup>. Carroccio, et al. demostraron, en pacientes con SII con hipersensibilidad alimentaria, una activación de los basófilos séricos después de la estimulación con antígenos alimentarios<sup>39</sup>.

Sin duda, se requiere mayor investigación sobre la alergia e hipersensibilidad alimentaria.

La intolerancia a los alimentos se define como una reacción adversa a los alimentos o a la presencia de agentes farmacológicos en los alimentos, no tóxica y no mediada por la inmunidad<sup>40</sup>. La intolerancia a los alimentos podría ser un factor posible en la patogénesis de acuerdo al hallazgo de que los síntomas mejoran con una dieta de eliminación<sup>41</sup>. De cualquier manera, estudios subsecuentes han mostrado poco beneficio con esas dietas. Una limitante es que la intolerancia se ha investigado por medio de cuestionarios a los pacientes; así, el papel de la dieta es cuestionable, debido a la falta de metodología confiable y de estudios bien diseñados para determinarla.

## Nutrientes poco absorbibles

Los alimentos no se consideran etiológicos, sino factores que podrían exacerbar el SII. A este respecto, en los últimos años ha cobrado importancia la relación de los carbohidratos fermentables como la lactosa y la fructosa y la sensibilidad al gluten en el SII.

El mecanismo por el cual los factores de la dieta pueden contribuir a los síntomas sugiere que la pobre absorción influye en la función y sensibilidad intestinales a través de acciones osmóticas y fermentación colónica. Los carbohidratos de cadena corta son los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP); pobremente absorbibles, llegan a la parte distal del intestino y al colon, y son sustrato para la generación de ácidos grasos de cadena corta por la fermentación bacteriana generando mayores cantidades de gas y un aumento en el contenido osmótico e incluso modificando la microbiota intestinal<sup>42</sup>. Hay estudios que sugieren que las dietas bajas en FODMAP mejoran síntomas como la distensión abdominal y apoyan la importancia de que los

nutrientes poco absorbibles se relacionan con la presencia de síntomas en pacientes con SII. En un estudio controlado, aleatorizado, cruzado, que comparó una dieta baja en FODMAP con una dieta regular, hubo una mejoría sintomática en el 70% de los pacientes, en el dolor, la distensión y la consistencia de las heces, en especial en los pacientes con predominio de diarrea<sup>43</sup>.

## Intolerancia al gluten

En cuanto a la sensibilidad al gluten no celíaco, también es un trastorno recientemente descrito y controversial. Se define como la presencia de síntomas parecidos al SII en ausencia de enfermedad celíaca o alergia al trigo, síntomas que mejoran con una dieta libre de gluten. Al respecto se han publicado resultados contrastantes. Se realizó un estudio en pacientes con SII a los que, después de llevar una dieta libre de gluten y carbohidratos de cadena corta y polioles, les fue administrado gluten puro, y no presentaron una exacerbación de los síntomas, lo cual sugiere que no era el gluten lo que contribuía a la aparición de los síntomas en esos pacientes que se percibían como intolerantes al gluten. Además no hubo evidencia de efectos dependientes de la dosis, ni en la expresión de marcadores séricos o fecales de inflamación intestinal y activación inmune<sup>44</sup>. Se requieren estudios adicionales para determinar el papel de la intolerancia al gluten en el SII.

## Malabsorción de ácidos biliares

Se sabe que la presencia de ácidos biliares en el colon y el recto incrementa la secreción, la motilidad y la sensibilidad visceral a la distensión rectal. Un estudio con ácido 23-seleno-25-homo-taurocólico mostró que la malabsorción de los ácidos biliares estuvo presente en el 51% los pacientes con diarrea crónica. Cerca del 20% de esos pacientes tuvieron SII-D y el 27% de este subgrupo tuvieron evidencia de malabsorción de ácidos biliares<sup>45</sup>. Así, un nivel incrementado de ácidos biliares colónicos puede ser un mecanismo relevante en algunos pacientes.

## CONCLUSIONES

El SII es el más frecuente de los TIIC. Su fisiopatología es multifactorial y en años recientes la atención se ha dirigido al papel de la inflamación y de la microbiota intestinal, que participan en la desregulación del resto de

las funciones. Así pues, la fisiopatología del SII es compleja y se debe a una alteración en la interacción intestino-cerebro, en la que intervienen factores de riesgo genéticos, ambientales y psicológicos, y factores que exacerban los síntomas, como infecciones entéricas, gastroenteritis, intolerancias alimentarias y estrés crónico, que ocasionan alteración en la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral (debida a una sensibilización periférica y una sensibilización central), aumento en la permeabilidad epitelial, disbiosis y activación inmune e inflamación de bajo grado.

La comprensión de esos mecanismos será útil para el desarrollo de estrategias de tratamiento más específicas e individualizadas que resulte en un tratamiento más efectivo de los pacientes con SII en la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schmulson M, Drossman DA. What is new in Roma IV. *J Gastroenterol Motil.* 2017;23:151-63.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393-407.
- Ballou S, Bedell A, Keefer L. Psychosocial impact of irritable bowel syndrome: A brief review. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):12-3.
- El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2015;21(25):7621-36.
- Saito YA, Petersen GM, Larson JJ, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):833-41.
- Levy RL. Exploring the intergenerational transmission of illness behavior: from observations to experimental intervention. *Ann Behav Med.* 2011;41(2):174-82.
- Saito YA. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(1):45-67.
- Cheung CK, Wu JC. Genetic polymorphism in pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):17693-8.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional Bowel Disorders. En: Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al., eds. *Roma III The Functional Gastrointestinal Disorders.* 3.ª ed. VA: Degnon Associates; 2006. p. 487-555.
- Surdea-Blaga T, Baban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(7):616-26.
- Schwille-Kiuntke J, Enck P, Zendler C, et al. Postinfectious irritable bowel syndrome: follow-up a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with *Salmonella* or *Campylobacter*. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:e479-88.
- Dai C, Jiang M. The incidence and risk factors of post-infectious irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2012;59:67-72.
- Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut.* 2010;59:605-11.
- Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, et al. Microbiota, infecciones gastrointestinales, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en el síndrome de intestino irritable. Una revisión basada en evidencias. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79:90-5.
- Gwee KA, Leong YL, Graham C, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut.* 1999;44:400-6.
- Zanini B, Ricci C, Bandera F, et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:891-9.
- Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Relative importance of enterochromaffin cell hiperplasia, anxiety and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology.* 2003;125:1651-9.
- Gwee KA, Collins SM, Read NW. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2003;52:523-6.
- Rodríguez-Fandino O, Hernández Ruiz H, Schmulson M. From cytokines to toll-like receptors and beyond-current knowledge and future research need in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(7):1036-48.
- Pyleyris M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Koussoulas B, et al. Small bowel culture confirms the presence of small intestinal bacterial overgrowth in a subset of IBS subjects. *Gastroenterology.* 2011;140:5-152.
- Lupascu A, Gabrielly M, Lauritano EC, et al. Hydrogen glucosa beath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:1157-60.
- Shah ED, Basseri RJ, Chong K, et al. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2441-9.
- Pimentel M, Chow E, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3503-6.
- Posserud I, Stotzen PO, Björnsson ES. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:802-8.
- Posserud I, Syrous A, Lindström L, et al. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology.* 2007;133:1113-23.
- Tillisch K, Mayer EA, Labus JS. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;140(1):91-100.
- Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. *Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome.* *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(2):G141-54.
- Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology.* 1994;106(4):945-50.
- Cheng P, Shih W, Alberto M, et al. Autonomic response to a visceral stressor is dysregulated in irritable syndrome and correlate with duration of disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(10):e650-9.
- Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM, et al. Irritable bowel syndrome: physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig Dis Sci.* 1980;25:404-13.
- Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ. Irritable bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors, and health care utilization. *Am J Epidemiol.* 1995;142:76-83.
- Prott G, Shim L, Hansen R, et al. Relationships between pelvic floor symptoms and function in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:764-9.
- Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut.* 2013;62:159-76.
- Balsari A, Cecarrelli A, Dubini F, et al. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica.* 1982;5:185-94.
- Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141:1792-801.
- Furnari M, Savarino E, Bruzzone L, et al. Reassessment of the role of methane production between irritable bowel syndrome and functional constipation. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21:157-63.
- Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, et al. Impaired small bowel gas propulsion in patients with bloating during intestinal lipid infusion. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1853-7.
- Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, et al. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut.* 2004;53:1459-64.
- Carroccio A, Bruca I, Mansueto P, et al. A cytologic assay for diagnosis of food hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:254-60.
- Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40:141-62.
- Nanda R, James R, Smith H, et al. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut.* 1989;30:1099-104.
- Rajilic-Stojanovic M. Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or Epiphenomena? *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):278-87.
- Halmos EP, Power VA, Sheperd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75.
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013;145:320-8.
- Gracie DJ, Kane JS, Mumtaz S, et al. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(11):983-e538.

CAPÍTULO  
**12**

# Manifestaciones clínicas del síndrome del intestino irritable y los síndromes de sobreposición

Ramón Carmona Sánchez

## RESUMEN

El síndrome del intestino irritable (SII) es una enfermedad crónica y recurrente que se caracteriza por episodios de dolor y malestar abdominal, asociados a distensión y alteraciones de los hábitos de evacuación. Considerando su alta prevalencia en la población general y sus manifestaciones clínicas inespecíficas, es fácil que se traslape o sobreponga con otras enfermedades con características clínicas similares. El SII es un complejo sintomático, por lo que no existe una manifestación clínica individual que por sí sola permita establecer la presencia de la enfermedad. Como todos los trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC), carece de un marcador biológico que permita establecer su presencia y tiene una amplia asociación con manifestaciones extraintestinales. Además su sobreposición con otros trastornos digestivos orgánicos y funcionales obliga a tener especial atención en la evaluación de los enfermos con manifestaciones graves o refractarias. En este capítulo se discuten las manifestaciones clínicas del SII y los síndromes de sobreposición con este trastorno.

**Palabras clave:** Síndrome del intestino irritable. Dolor abdominal. Distensión. Diarrea. Estreñimiento. Sobreposición. Traslape. Dispepsia. Enfermedad por reflujo.

## INTRODUCCIÓN

El SII es un TIIC (antes estos trastornos se conocían como trastornos funcionales) caracterizado por dolor, malestar y distensión abdominal asociados a alteraciones en los hábitos de la defecación<sup>1</sup>. El SII es una enfermedad crónica y recurrente que se caracteriza por episodios de exacerbaciones y remisiones a lo largo de la vida. Aunque no se considera una enfermedad que cause complicaciones o muerte, sí puede afectar de manera grave a la calidad de vida de los pacientes.

Reconocer el SII en la práctica diaria es un reto por diversos motivos. Se trata de una enfermedad con manifestaciones clínicas inespecíficas que no cuenta con un biomarcador que la caracterice. Además, se traslapa o sobrepone con otras enfermedades con síntomas similares, lo que se ve favorecido por su elevada prevalencia en la población general. Por estos motivos, además de las manifestaciones clínicas digestivas, es importante reconocer las manifestaciones extradigestivas que con frecuencia

acompañan a este trastorno y tomar en cuenta la coexistencia de posibles enfermedades orgánicas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El SII es un complejo sintomático, por lo que no existe una manifestación clínica individual que por sí sola permita establecer la presencia de la enfermedad. Su reconocimiento en la práctica clínica se basa en la detección de diversos síntomas que, con el paso del tiempo, se han organizado en los diferentes sistemas de criterios diagnósticos con los que contamos en la actualidad. El paso más importante para diagnosticar el SII es un interrogatorio minucioso que permita la correcta interpretación del malestar y las características de las heces.

El dolor asociado a la defecación es con frecuencia de origen intestinal, mientras que el dolor relacionado con el ejercicio, el movimiento, la micción o la menstruación

puede tener diferente origen. El dolor abdominal en el SII suele ser difuso, con predominio en el hipogastrio, pero cambiante y nunca en un punto fijo específico; la duración suele variar, pero en general tiene una presentación episódica; se alivia la mayoría de las veces al evacuar y el paciente a menudo lo relaciona con alimentos específicos o periodos de tensión emocional. Es frecuente que los pacientes refieran sólo malestar abdominal que no amerita el uso de analgésicos.

La queja más frecuentemente asociada al dolor es la «inflamación» abdominal, habitualmente fluctuante, que se exacerba con las comidas y sigue un patrón diurno<sup>2</sup>. El 30% de la población general adulta ha informado de que presenta hinchazón y distensión, pero éstas son casi universales entre los pacientes con SII<sup>3</sup>. Sin embargo, no todas las personas que se sienten hinchadas o «inflamadas» muestran un aumento de la circunferencia y del volumen abdominal, por lo que se han propuesto términos diferenciados para describir el malestar. Así, *distensión abdominal subjetiva (bloating, en el idioma inglés)* se refiere a la sensación molesta de aumento de la presión abdominal, mientras que el término *distensión abdominal objetiva (distension, en inglés)* se usa sólo cuando hay un cambio visible y medible en la circunferencia abdominal. Al parecer, la fisiopatología de ambas entidades es diferente, pero, en la práctica, la importancia del interrogatorio detallado y la exploración física minuciosa radica en establecer un diagnóstico diferencial con enfermedades orgánicas. La distensión abdominal objetiva que no es fluctuante o incluso es progresiva debe investigarse en forma apropiada en búsqueda de ascitis, tumores abdominales, grandes hernias ventrales y obstrucción intestinal intermitente, entre otros padecimientos<sup>4</sup>.

Los pacientes con SII tienen un hábito de evacuación alterado que puede variar entre estreñimiento y diarrea o alternar entre ambos. Los estudios realizados en México han encontrado que el subtipo más frecuente de este trastorno es aquél en el que predomina el estreñimiento (SII-E), seguido del tipo alternante o mixto (SII-M). Sólo un estudio ha informado de una mayor frecuencia del subtipo con predominio de diarrea (SII-D) sobre el SII-M, pero aun en ese trabajo el subtipo predominante fue el SII-E<sup>1</sup>. Sin embargo, el comportamiento clínico es fluctuante con el tiempo y los hábitos de evacuación pueden cambiar en un mismo enfermo a lo largo de su vida<sup>5</sup>. Nuevamente, el interrogatorio detallado es muy importante y los términos que emplee el enfermo al describir sus síntomas deben interpretarse con cuidado. Algunos pacientes dicen estar estreñidos porque sus evacuaciones son escasas o tienen una sensación de evacuación incompleta<sup>6</sup>. Otros indican que tienen diarrea porque las evacuaciones son frecuentes, aunque las heces sean sólidas. Por

el contrario, puede haber esfuerzo aun cuando las heces sean líquidas o de consistencia muy disminuida. Tales observaciones suelen presentarse en subtipos problemáticos de SII. Para establecer con mayor claridad el hábito de evacuación del enfermo se sugiere emplear la escala de Bristol, una escala visual de siete puntos que correlaciona de mejor manera y con mayor facilidad las características de los pacientes y tiene una correlación directa con el tránsito colónico<sup>7</sup>. Esta escala ha demostrado ser útil para diferenciar sanos de enfermos con SII, principalmente con SII-D, aunque se sigue buscando la forma de mejorar la herramienta principalmente para casos intermedios<sup>8</sup>.

## EXPLORACIÓN FÍSICA DEL PACIENTE CON SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Los hallazgos físicos en el SII no se han investigado ampliamente con rigor científico y las pocas investigaciones existentes se han centrado en tratar de establecer una característica física que se correlacione con la hipersensibilidad visceral. Algunos consideran que los pacientes con hipersensibilidad visceral pueden representar una entidad separada dentro de la población con SII, no sólo desde un punto de vista fisiopatológico sino también desde una perspectiva clínica. Se llevó a cabo un estudio en 50 pacientes con SII con el objetivo de evaluar si las características del dolor abdominal podrían sugerir hipersensibilidad<sup>9</sup>. Se les pidió que describieran la ubicación principal de su dolor abdominal en una imagen simple del abdomen dividido en seis zonas y se usaron distensiones rectales isobáricas progresivas para demostrar alodinia, que estuvo presente en el 18% de los casos. En pacientes hipersensibles, el dolor se localizó con mayor frecuencia en una de las dos fosas ilíacas, y se localizó fuera de estas áreas en sólo el 11% de los casos. Esta ubicación mostró una buena sensibilidad (89%) y una especificidad moderada (59%) para diferenciar a los pacientes hipersensibles de los normosensibles. Sin embargo, todos tenían SII, y no existen estudios similares que permitan discriminar a los sujetos con SII de aquéllos con padecimientos orgánicos. El paciente puede referir distensión abdominal, que no siempre se corrobora con la inspección. La presencia de dolor abdominal episódico y recurrente puede predisponer a la hospitalización del enfermo e incluso a la realización de cirugías más frecuentes. El SII se asocia con una prevalencia desproporcionadamente alta de cirugía abdominal y pélvica, por lo que las cicatrices abdominales son frecuentes<sup>10</sup>. Es común encontrar dolor a la palpación abdominal, en especial en el marco cólico y en la fosa ilíaca izquierda a la altura del sigmoides, sin datos de irritación



peritoneal. Sin embargo, la posición del colon es tan variable que, en la práctica, el dolor a la palpación se puede hallar en cualquier sitio. El dolor provocado durante el tacto rectal se ha propuesto como dato de apoyo al SII.

Así pues, la exploración física en los pacientes con SII casi siempre es irrelevante. La utilidad práctica del examen físico minucioso es la de descartar alguna enfermedad orgánica. Ante la presencia de fiebre, palidez de tegumentos, crecimientos ganglionares, masas o dolor abdominal exquisito de localización puntual y fija, no se debe considerar el SII como la primera posibilidad diagnóstica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS EXTRAINTESTINALES

Hay otras manifestaciones que con frecuencia acompañan al SII y no forman parte de los criterios diagnósticos basados en síntomas (Tabla 1). Es frecuente que, como parte de los malestares no digestivos, los pacientes manifiesten con mayor frecuencia dolor pélvico, dispareunia, dolores musculoesqueléticos en diversos sitios, cansancio crónico, alteraciones del sueño, cefalea, lumbalgia y disfunción de la articulación temporomandibular (ATM), entre otros. Gran parte de estos síndromes dolorosos se relacionan con la comorbilidad psicológica que frecuentemente afecta a estos enfermos. Buscarlos en forma intencionada es de gran utilidad como apoyo en el diagnóstico de esta enfermedad. Se han encontrado similitudes con el SII en los factores biopsicosociales y fisiológicos que explican estos trastornos. El traslape entre los síntomas de estos padecimientos es frecuente.

Muchas mujeres que consultan al ginecólogo por dolor pélvico pueden tener un SII asociado. Se ha informado de que la prevalencia del SII en mujeres con dolor pélvico crónico es del 19.5%<sup>11</sup>. Este grupo se caracteriza por mayor duración del dolor y mayor frecuencia del dolor de espalda baja, del historial de abuso físico o sexual y de molestias intestinales. En algunos estudios el 79% de las pacientes con dolor pélvico crónico cumplen con los criterios del SII<sup>12</sup>. Se ha encontrado una mayor prevalencia de SII en mujeres con endometriosis que en aquéllas sin endometriosis<sup>13</sup>. La endometriosis recurrente en pacientes con SII se asocia estrechamente a dispareunia, dolor pélvico y a la exacerbación de síntomas intestinales durante la menstruación<sup>14</sup>. La presencia de dispareunia y el empeoramiento de los síntomas durante la menstruación pueden dificultar el diagnóstico del SII. Sin embargo, la presencia de un dolor que se alivia al defecar lo define como un trastorno digestivo, y no como un problema ginecológico. Parece que los pacientes con SII tienen mayor frecuencia de disfunción sexual

**Tabla 1. Síndromes dolorosos frecuentemente asociados al SII**

- Migraña sin aura
- Dolor pélvico crónico
- Dispareunia
- Lumbalgia
- Fibromialgia
- Disfunción de la ATM

que los controles, pero esta información surge principalmente de los cuestionarios de calidad de vida y se necesita más investigación dirigida en forma expresa sobre este tema<sup>15</sup>.

La presencia de dolor musculoesquelético y cansancio crónico debe ser directamente interrogada. La fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica son relativamente frecuentes en los pacientes con SII<sup>16</sup>. Un metaanálisis determinó la prevalencia de fibromialgia en el 1.78% de la población general en comparación con el 12.9% de los pacientes con SII<sup>17</sup>. La presencia de fibromialgia incrementa 1.54 veces el riesgo de padecer SII<sup>18</sup>. Desafortunadamente, estos trastornos tienen un amplio espectro de síntomas superpuestos, lo que dificulta su detección.

La cefalea y la migraña son manifestaciones comunes en los pacientes con SII, quienes frecuentemente las autodefinen como migraña sin aura<sup>19</sup>. Se ha encontrado que uno de cada tres enfermos con migraña tiene SII y que los pacientes en este subgrupo tienen una intensidad moderada del dolor abdominal y el estreñimiento como el hábito de evacuación predominante<sup>20</sup>. Por el contrario, el riesgo que tienen los pacientes con migraña de presentar SII es cinco veces superior a los controles<sup>21</sup>. Este grupo muestra una especial asociación con el trastorno por ansiedad y la coexistencia de otros malestares digestivos.

Los trastornos de la ATM son un grupo heterogéneo de alteraciones que se caracterizan por dolor de la propia articulación y de los músculos masticatorios, presencia de sonidos articulares y alteraciones en el movimiento mandibular. Los enfermos con SII tienen tres veces mayor riesgo de presentar trastornos de la ATM, sin importar el subtipo del SII<sup>22</sup>. Sólo una pequeña proporción de los enfermos con trastornos de la ATM consultan por ese motivo, por lo que el dato se debe investigar en forma dirigida.

## SOBREPOSICIÓN DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON OTRAS ENFERMEDADES FUNCIONALES

En la práctica diaria es muy frecuente observar que los pacientes presentan síntomas de diferentes trastornos



digestivos al mismo tiempo. La sobreposición del SII ocurre principalmente con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la dispepsia.

El traslape entre estos padecimientos se observa en diversos sentidos. Algunos síntomas como la «inflamación» (distensión objetiva o subjetiva), el dolor abdominal y el dolor torácico son comunes entre sí, y frecuentemente son detonados por estímulos similares como alimentos específicos y estrés. Se ha demostrado que, al distender el colon transverso con balón o baróstato, se induce un dolor en el epigastrio similar al de la dispepsia. En todos estos trastornos existe una elevada prevalencia de comorbilidad psicológica, rasgos psiquiátricos, ansiedad y deterioro de la calidad de vida. De la misma manera, las tres entidades comparten mecanismos fisiopatológicos comunes como trastornos motores, inflamación de bajo grado, disbiosis e hipersensibilidad visceral<sup>1,23,24</sup>. Incluso comparten la elevada respuesta al placebo y logran la mejoría con tratamientos similares. Una proporción de enfermos con dispepsia, SII y enfermedad por reflujo no erosiva responden con los antidepressivos tricíclicos<sup>1,23,24</sup>. El tegaserod, un antagonista 5-hidroxi-triptamina (5-HT)<sub>4</sub>, ha mostrado aliviar la dispepsia y la pirosis funcionales<sup>25,26</sup>, así como los síntomas de reflujo y dispepsia en pacientes con estreñimiento crónico<sup>27</sup>. El pantoprazol, un potente inhibidor de la acidez gástrica, ha demostrado aliviar también los síntomas abdominales bajos en pacientes con esofagitis erosiva sin necesidad de usar antiespasmódicos<sup>28</sup>.

La prevalencia de síntomas coexistentes de estas tres enfermedades se ha informado en rangos muy variables, probablemente en relación con la población estudiada y los métodos usados para establecer su presencia, aunque también se han informado diferencias étnicas y geográficas. Por ejemplo, en un estudio realizado en una comunidad específica de EE.UU. se encontró que la prevalencia de ERGE, dispepsia funcional (DF) y SII fue del 3.8%<sup>29</sup>. En contraste, en un estudio realizado en más de 1,600 sujetos coreanos se determinó que el 24% de los pacientes con ERGE tenían SII, el 14% de los sujetos con dispepsia sufrían SII, el 21% de los enfermos con SII tenían ERGE y el 14% de aquéllos con SII padecían dispepsia<sup>30</sup>. En México, en un estudio realizado en más de 3,900 sujetos encuestados de población abierta se encontró que la prevalencia de la sobreposición ERGE-SII fue del 1.1%, la de dispepsia-SII, del 0.9% y la de ERGE-dispepsia-SII, del 0.6%<sup>31</sup>. No se encontró asociación entre el sexo, la edad, la ocupación o la escolaridad.

La importancia práctica de reconocer el traslape entre estos padecimientos radica en tomarlos en cuenta en el momento de la entrevista, explorar de manera intencionada su posible participación en el complejo sintomático y considerarlos en el momento del tratamiento global.

## **SOBREPOSICIÓN CON ENFERMEDADES ORGÁNICAS**

El SII es un padecimiento de alta prevalencia en la población general. Por ese motivo, puede coexistir con muchas otras enfermedades que también son frecuentes. Sin embargo, la sobreposición en la fisiopatogenia, la presentación clínica e incluso el tratamiento ocurre con algunas enfermedades orgánicas en forma muy particular.

El traslape entre el SII y la enfermedad diverticular ha sido bien reconocido. La enfermedad diverticular del colon abarca un amplio espectro que va desde su sola presencia en forma asintomática (diverticulosis) hasta la diverticulitis y sus complicaciones<sup>32</sup>. La enfermedad diverticular sintomática no complicada es muy similar al SII en relación con la distensión, el dolor abdominal y el hábito intestinal desordenado. Los mecanismos subyacentes en ambas enfermedades incluyen hipersensibilidad visceral, un procesamiento alterado del dolor central, fenómenos inflamatorios y disbiosis<sup>32,33</sup>. Definir si el SII y la enfermedad diverticular sintomática no complicada son una misma entidad es motivo de debate<sup>34</sup>. Estudios poblacionales han demostrado que la presencia de SII se relaciona con un aumento de las probabilidades de presentar diverticulosis, aunque no diverticulitis, y esta probabilidad se incrementa nueve veces más en los mayores de 65 años<sup>35</sup>. Los subgrupos de SII-D y de SII-M se asocian con un aumento significativo de las probabilidades de enfermedad diverticular. Durante mucho tiempo se consideró que la enfermedad diverticular del colon se manifestaba con estreñimiento, pero se ha encontrado que la diverticulosis se asocia con diarrea en sujetos de todos los rangos de edad y en especial en los mayores de 60 años. La diverticulosis se asocia con dolor abdominal y SII-D<sup>36</sup>. La rifaximina, un antibiótico sintético no absorbible, ha probado ser una alternativa terapéutica efectiva útil para la enfermedad diverticular sintomática no complicada y para el SII no asociado a estreñimiento<sup>37-39</sup>. Estos resultados sugieren que el SII y la enfermedad diverticular del colon pueden estar conectados.

La colitis microscópica (CM) es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal que causa diarrea crónica acuosa, no sanguinolenta. Desde el punto de vista histopatológico, se clasifica en dos subtipos que son clínicamente indistinguibles: colitis colagenosa y colitis linfocítica<sup>40</sup>. Su característica endoscópica primordial es que el colon es normal o casi normal, por lo que se requiere que el clínico piense en la enfermedad y que el patólogo esté sensibilizado y familiarizado con los hallazgos para confirmar su presencia. Pero la CM es más que sólo diarrea. La mayoría de los enfermos manifiestan malestar abdominal y fatiga que se asocian a comorbilidad psicológica. Así, los síntomas de la CM y el SII-D son similares.

Diversos estudios retrospectivos han documentado el traslape en las características clínicas de ambos padecimientos y se sabe que una alta proporción de pacientes con CM cumplen con criterios clínicos de SII<sup>41-46</sup>. En México, la prevalencia informada de CM en pacientes con diarrea crónica es del 6-11%<sup>47</sup>, pero esta prevalencia se eleva al 18% en pacientes con criterios clínicos de SII-D, significativamente mayor a la observada en pacientes con SII-E<sup>48</sup>. Debido a que la CM tiene un tratamiento específico altamente efectivo, es necesario tener en cuenta este posible diagnóstico en pacientes con criterios clínicos de SII-D.

La enfermedad celíaca (EC) es un padecimiento autoinmune generalizado que se caracteriza por la inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado, causadas por la exposición al gluten de la dieta, que afecta a individuos genéticamente predispuestos<sup>49</sup>. Por mucho tiempo se consideró que la presentación clásica de la EC se caracterizaba por la presencia de diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y retraso en el crecimiento. Actualmente sabemos que la EC sintomática se caracteriza por la presencia de cualquier tipo de síntomas gastrointestinales o extraintestinales que de manera clara pueden asociarse con la ingestión de gluten. La posible sobreposición de la EC con el SII se estimó en un metaanálisis que determinó la prevalencia de la EC en 2,278 adultos no seleccionados que cumplían con los criterios de diagnóstico de SII; se encontró que la prevalencia combinada de anticuerpos y EC probada por biopsia fue del 4.0%, cuatro veces mayor que en los controles sin SII<sup>50</sup>. En un segundo metaanálisis que incluyó 9,275 adultos con criterios clínicos de SII se determinó que el riesgo de tener EC confirmada por biopsia fue 4.48 veces mayor que en los controles sanos<sup>51</sup>. En México, se ha informado de que en pacientes con SII-D y SII-M (Roma III) la prevalencia de EC varía entre el 2.25 y el 3.5% frente al 0.5% de la población general, con un riesgo cinco veces mayor<sup>52</sup>. Por este motivo, aunque no existe evidencia suficiente para recomendar la realización de un grupo estándar de pruebas diagnósticas en todos los pacientes que cumplen criterios de SII basados en síntomas, sí se recomienda investigar la EC en pacientes con SII con síntomas refractarios<sup>1</sup>.

Las enfermedades pancreáticas suelen ser elusivas y los síntomas se pueden sobreponer al SII. Con la finalidad de evaluar la prevalencia de la insuficiencia pancreática exocrina en el SII-D y los efectos de la suplementación con enzimas pancreáticas, se estudiaron 314 sujetos con SII-D, 105 con diarrea crónica y 95 controles sin diarrea, en quienes se determinaron los niveles de elastasa fecal 1 (Fel-1). Se diagnosticó insuficiencia pancreática exocrina cuando los niveles de Fel-1 fueron menores de 100 µg/g de heces. Se detectó insuficiencia pancreática exocrina en

**Tabla 2. Enfermedades funcionales y orgánicas que con mayor frecuencia se sobreponen al SII**

Enfermedades funcionales	Enfermedades orgánicas
Dispepsia Enfermedad por reflujo no erosiva	Enfermedad diverticular sintomática no complicada CM EC Insuficiencia pancreática exocrina

el 6.1% de los pacientes con criterios clínicos de SII-D y en ninguno de los sujetos de los otros grupos. Además, las enzimas mejoraron la frecuencia y consistencia de las evacuaciones y el dolor abdominal en el SII-D con elastasa fecal baja. Estos resultados hacen pensar que la insuficiencia exocrina pancreática debe considerarse en pacientes con SII-D<sup>53</sup>.

Se ha especulado que muchas otras enfermedades orgánicas tales como alergias alimentarias, parasitosis, intolerancia o malabsorción de carbohidratos, entre otras, pueden traslaparse con el SII. Esto obliga a tener especial cuidado en aquellos enfermos con SII que presentan manifestaciones clínicas graves o refractarias al tratamiento. Las enfermedades orgánicas y funcionales más frecuentemente asociadas al SII se resumen en la tabla 2.

## CONCLUSIONES

El SII es un padecimiento crónico y recurrente, de alta prevalencia en la población general, que cursa con exacerbaciones y remisiones. Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, por lo que es común que se traslape o sobreponga con otras enfermedades digestivas orgánicas y funcionales. La exploración física a menudo es inespecífica y carece de un marcador biológico que permita establecer su presencia. Por todo lo anterior, el diagnóstico del SII es todo un reto y nos obliga a tener especial atención en la evaluación de los enfermos con manifestaciones graves o refractarias.

## BIBLIOGRAFÍA

- Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81:149-67.
- Malagelada JR, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and abdominal distension: Old misconceptions and current knowledge. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1221-31.
- Mari A, Abu Backer F, Mahamid M, et al. Bloating and abdominal distension: Clinical approach and management. *Adv Ther.* 2019;36:1075-84.
- Agrawal A, Whorwell PJ. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders—epidemiology and exploration of possible mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:2-10.

5. Cremonini F, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34:189-204.
6. Remes-Troche J, Carmona-Sánchez R, González-Gutiérrez M, et al. ¿Qué se entiende por estreñimiento? Un estudio en población abierta. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74:321-8.
7. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920-4.
8. Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:693-703.
9. Melchor C, Bril L, Leroi AM, et al. Are characteristics of abdominal pain helpful to identify patients with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome? Results of a prospective study. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30:e13290.
10. Hasler WL, Schoenfeld P. Systematic review: Abdominal and pelvic surgery in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:997-1005.
11. Lessa LM, Chein MB, da Silva DS, et al. Irritable bowel syndrome in women with chronic pelvic pain in a Northeast Brazilian city. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;35:84-9.
12. Walker EA, Katon WJ, Jemelka R, et al. The prevalence of chronic pelvic pain and irritable bowel syndrome in two university clinics. *J Psychosomat Obstet Gynaecol*. 1990;19(Suppl):65-75.
13. Schomacker ML, Hansen KE, Ramlau-Hansen CH, et al. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:65-9.
14. Moore JS, Gibson PR, Perry RE, et al. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: Specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57:201-5.
15. Sørensen J, Schantz Laursen B, Drewes AM, et al. The incidence of sexual dysfunction in patients with irritable bowel syndrome. *Sex Med*. 2019;7:371-83.
16. Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6024-30.
17. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;37:1527-39.
18. Yang TY, Chen CS, Lin CL, et al. Risk for irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients: A national database study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6657.
19. Georgescu D, Reisz D, Gurban CV, et al. Migraine in young females with irritable bowel syndrome: still a challenge. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;14:21-8.
20. Hajj A, Mourad D, Ghossub M, et al. Uncovering demographic, clinical, triggering factors similarities between migraine and irritable bowel syndrome: A prospective study. *J Nerv Ment Dis*. 2019;207:847-53.
21. Martami F, Ghorbani Z, Abolhasani M, et al. Comorbidity of gastrointestinal disorders, migraine, and tension-type headache: a cross-sectional study in Iran. *Neurol Sci*. 2018;39:63-70.
22. Gallotta S, Bruno V, Catapano S, et al. High risk of temporomandibular disorder in irritable bowel syndrome: Is there a correlation with greater illness severity? *World J Gastroenterol*. 2017;23:103-9.
23. Huerta-Iga F, Tamayo-de la Cuesta JL, Noble-Lugo A, et al. Consenso Mexicano de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77:193-213.
24. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, et al. Consenso mexicano sobre la dispepsia. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:309-27.
25. Chey WD, Howden CW, Tack J, et al. Long-term tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two identical 1-year cohort studies. *Dig Dis Sci*. 2010;55:684-97.
26. Rodríguez-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.
27. Zeng J, Zuo XL, Li YQ, et al. Tegaserod for dyspepsia and reflux symptoms in patients with chronic constipation: an exploratory open-label study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:529-36.
28. Mönnikes H, Schwan T, van Rensburg C, et al. Possible etiology of improvements in both quality of life and overlapping gastroesophageal reflux disease by proton pump inhibitor treatment in a prospective randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:145.
29. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Fett SL, et al. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17:29-34.
30. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, et al. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79:196-201.
31. Gómez-Escudero O. Sobreposición de trastornos funcionales digestivos. En: Remes-Troche JM, ed. *Síntomas gastrointestinales en México. Un estudio epidemiológico-SIGAME*. 1.ª ed. México: Editorial ASECOM; 2015. p. 159-78.
32. Raña-Garibay R, Salgado-Nesme N, Carmona-Sánchez R, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84:220-40.
33. Spiller R. Diverticular disease and IBS: Overlapping or misunderstanding? *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(Suppl 1):S29-32.
34. Alamo RZ, Quigley EMM. Irritable bowel syndrome and colonic diverticular disease: overlapping symptoms and overlapping therapeutic approaches. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:27-33.
35. Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, et al. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:652-61.
36. Järbrink-Sehgal ME, Andreasson A, Talley NJ, et al. Symptomatic diverticulosis is characterized by loose stools. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1763-70.
37. Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:902-10.
38. Lacy BE. Review article: an analysis of safety profiles of treatments for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:817-30.
39. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:1044-60.
40. Carmona-Sánchez R. Colitis microscópica: ¿enfermedad autoinmune? En: Yamamoto-Furusgo JK, Uscanga-Domínguez L, eds. *Inmunopatología de enfermedades del aparato digestivo*. 1.ª ed. México: Permanyer; 2019. p. 111-7.
41. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13:175-81.
42. Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M, et al. Microscopic colitis - a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Maedica (Buchar)*. 2012;7:3-9.
43. Rahman MA, Raihan AS, Ahamed DS, et al. Symptomatic overlap in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome and microscopic colitis in a sub group of Bangladeshi population. *Bangladesh Med Res Council Bull*. 2012;38:33-8.
44. Şimşek Z, Tuncer NC, Alagüzlü H, et al. Two gastrointestinal conditions with similar symptoms and endoscopic appearance: irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Turk J Med Sci*. 2015;45:393-7.
45. Hilpüsch F, Johnsen PH, Goll R, et al. Microscopic colitis: a missed diagnosis among patients with moderate to severe irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:173-7.
46. Kane JS, Irvine AJ, Derwa Y, et al. Fatigue and its associated factors in microscopic colitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818799599.
47. Carmona-Sánchez R, Álvarez Tostado-Fernández F, Esmer-Sánchez D. La utilidad de la colonoscopia con toma de biopsias en el estudio de pacientes con diarrea crónica. *Rev Gastroenterol Mex*. 2007;72:136-41.
48. Carmona-Sánchez R, Carrera-Álvarez MA, Pérez-Aguilar RM. Prevalencia de colitis microscópica en pacientes con criterios de síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76:39-45.
49. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83:434-50.
50. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:651-8.
51. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:65-76.
52. Sánchez Vargas LA, Thomas Dupont P, Torres Aguilera M, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case control study. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:994-1000.
53. Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:433-8.

## CAPÍTULO 13

# Diagnóstico del síndrome del intestino irritable

José Luis Tamayo de la Cuesta y José Pérez Sánchez

### RESUMEN

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal (GI) funcional caracterizado por dolor abdominal y hábitos intestinales alterados, en ausencia de alteraciones orgánicas, estructurales, radiológicas o de laboratorio demostrables. El SII se ha subcategorizado tradicionalmente en cuatro subtipos según el patrón predominante en la característica de las heces: diarrea (SII-D), estreñimiento (SII-E), mixto (SII-M) o patrón indefinido (SII-U). El SII es un trastorno frecuente en todo el mundo, con tasas de prevalencia del 5 al 15% en la población occidental<sup>1</sup>. En el momento actual, el diagnóstico de SII se basa en los síntomas, utilizando los criterios de Roma IV. La Fundación Roma es un comité de expertos internacionales en el campo de los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) que desde el año 1994 ha estado trabajando en el desarrollo y a revisión de criterios diagnósticos para el SII y los demás TFGI.

**Palabras clave:** Síndrome del intestino irritable. Dolor. Distensión. Hábitos intestinales. Escala de Bristol. Criterios diagnósticos. *Síntomas* de alarma.

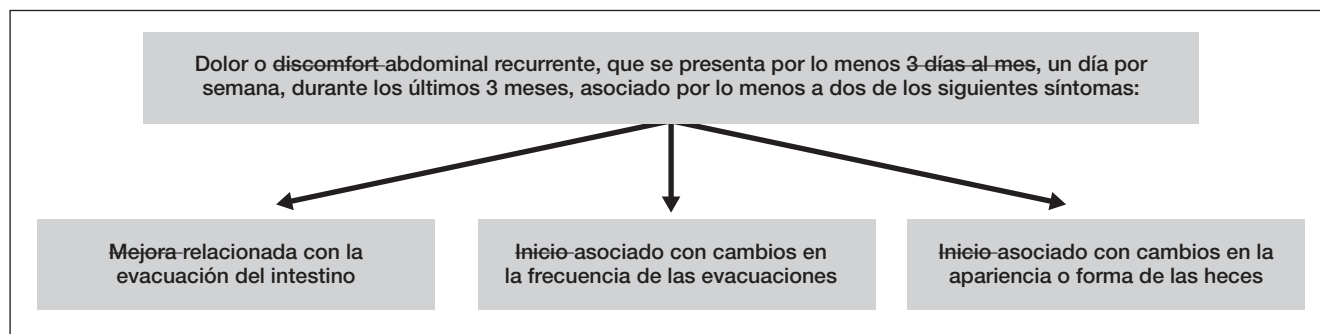
### ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los criterios diagnósticos de Manning propuestos en 1978 incluyeron como características principales del SII el dolor abdominal que mejoraba con las evacuaciones, heces disminuidas en consistencia y evacuaciones más frecuentes al iniciar el dolor, presencia de moco en las evacuaciones, sensación de evacuación incompleta del recto y distensión abdominal<sup>2</sup>. Sin embargo, en estos criterios no se mencionaba el tiempo de duración de los síntomas. En 1984 se elaboraron los criterios de Kruis, los cuales proponían un tiempo de dos años de duración de los criterios previamente mencionados, así como la ausencia de hallazgos positivos en la exploración física y valores normales en parámetros bioquímicos como la biometría hemática completa y la velocidad de sedimentación globular<sup>3</sup>. Una revisión sistemática de la precisión diagnóstica de los criterios basados en síntomas en el SII reportó que los criterios de Manning y Kruis tenían una sensibilidad de tan sólo el 34-46% pero una elevada especificidad, del 82-91%, para excluir la presencia de enfermedad

orgánica<sup>4</sup>. En 1989, un grupo de expertos se reunió en Roma (Italia) y desarrolló otro conjunto de criterios, conocidos como los criterios de Roma I, basados en un consenso para ayudar en el diagnóstico del SII y otros TFGI. Los criterios de Roma se basaron en una gama más amplia de síntomas que los criterios de Manning y, además, consideraron tanto la duración como la frecuencia de los síntomas. En 1999, el mismo grupo de expertos desarrolló los criterios de Roma II, una versión modificada de los criterios anteriores que pretendía ser más adaptable a la práctica clínica<sup>5</sup>.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ACTUALES DE ROMA IV PARA EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Los criterios de Roma tradicionalmente se han utilizado como criterios de inclusión en los ensayos clínicos y, por lo tanto, han contribuido a la investigación de varios fármacos específicos para el tratamiento del SII; sin



**Figura 1.** Criterios de Roma IV para el diagnóstico del SII (adaptado de Lacy, et al.<sup>6</sup>).

embargo, muchos médicos los consideran complejos y difíciles de recordar, y por ello no los utilizan de manera rutinaria. En la actualidad, los criterios de Roma IV, publicados en 2016, son los vigentes<sup>6</sup> y han reemplazado a los criterios de Roma III publicados 10 años antes<sup>7</sup>.

Los principales cambios entre los criterios de Roma III y los de Roma IV son, en primer lugar, la eliminación del término *discomfort abdominal*, dejando sólo el dolor abdominal como el requisito clave para el diagnóstico. El término *discomfort abdominal*, que estaba presente en los criterios de Roma III, se ha eliminado porque se considera ambiguo, tiene diferente significado entre los pacientes y no existe traducción para la palabra *discomfort* en varios idiomas. Además, la frecuencia de dolor abdominal requerida para alcanzar el umbral para el SII ha cambiado de al menos tres días al mes en los tres meses anteriores (Roma III) a al menos un día a la semana en los tres meses previos al diagnóstico (Roma IV), basándose en una gran encuesta nacional representativa de pacientes con SII en EE.UU., más que en la opinión de los expertos. Para clasificar el subtipo de SII de acuerdo a las características de las heces, el denominador para calcular el porcentaje de heces anormales ha cambiado del número total de heces del paciente al número total de heces del paciente durante los días con evacuaciones anormales, lo cual ha permitido reducir el número de pacientes de la categoría SII-U (no clasificado)<sup>6</sup>. Finalmente, el criterio de «mejoría del dolor abdominal con defecación» ha cambiado a «dolor abdominal *relacionado* con la defecación», ya que algunos pacientes con SII pueden informar de un empeoramiento del dolor abdominal después de la defecación en lugar de una mejora. En los criterios de Roma IV se continúa especificando que algunos síntomas deben haber existido durante al menos seis meses y que los pacientes deben cumplir con los criterios durante al menos los tres meses previos al diagnóstico. Roma IV también caracteriza actualmente al SII como un «trastorno de la interacción intestino-cerebro», en lugar de un TFGI, para compensar la ambigüedad y la estigmatización asociadas con el término *funcional* (Fig. 1)

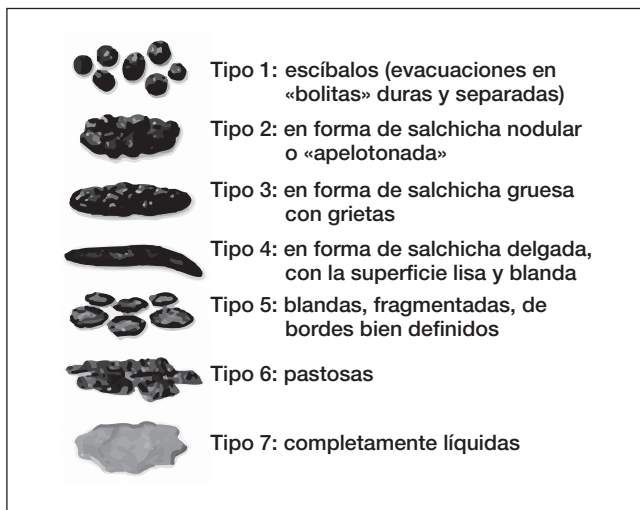
Los movimientos intestinales o evacuaciones anormales se clasifican utilizando la escala de forma de las heces de Bristol<sup>8</sup> (Fig. 2). Para los ensayos clínicos, o cuando sea apropiado en la práctica clínica, es recomendable que los pacientes completen un diario de 14 días sobre el patrón de las evacuaciones de acuerdo a la escala de Bristol, para clasificar con mayor precisión los subtipos de SII.

La escala de Bristol se desarrolló en la década de 1990 en la Universidad de Bristol, en Inglaterra<sup>8</sup>. Los autores describieron los siguientes siete tipos de forma de las heces:

- Tipo 1: heces duras separadas, en escóbalos, difíciles de evacuar.
- Tipo 2: heces en forma de salchicha, nodular, «apelotonada».
- Tipo 3: heces en forma de salchicha gruesa, con grietas en su superficie.
- Tipo 4: heces en forma de salchicha delgada, con la superficie lisa y blanda.
- Tipo 5: heces blandas, fragmentadas, de bordes bien definidos.
- Tipo 6: heces pastosas.
- Tipo 7: heces completamente líquidas, sin piezas sólidas.

Los autores clasificaron las heces de tipo 1 y 2 como asociadas con el estreñimiento, mientras que las heces de tipo 6 y 7 se asociaron con la diarrea, y en algunos casos las de tipo 5 también. Las heces de tipo 3 y 4 se consideraron heces normales. Además, en los dos extremos (heces de Bristol de tipo 1 y 2 o de tipo 6 y 7), la forma de las heces sirve como un marcador representativo del tránsito del colon. Los pacientes con SII-E tienen > 25% de sus movimientos intestinales asociados con evacuaciones de tipo Bristol 1 o 2, mientras que aquéllos con SII-D tienen > 25% de sus movimientos intestinales asociados con los tipos 6 o 7 de Bristol. Aquéllos con el subtipo mixto, que alterna con estreñimiento y diarrea (SII-M), tienen > 25% de sus deposiciones asociadas con los tipos 1 o 2 y > 25% de sus deposiciones asociadas con los tipos 6 o 7 de la escala de Bristol, respectivamente.





**Figura 2.** Escala de la forma de las heces de Bristol (*adaptado de Remes-Troche JM, et al. Rev Gastroenterol Mex. 2009;74(1):60.*)

Con los nuevos criterios de Roma IV, lo más probable es que un menor número de pacientes cumplan con ellos, en comparación con los criterios de Roma III previamente establecidos. Utilizando los criterios de Roma IV, Whitehead, et al. reportaron una menor prevalencia de SII en la población estudiada<sup>9</sup>. Los investigadores encuestaron muestras representativas de la población de aproximadamente 2,000 personas de EE.UU., del Reino Unido y de algunas regiones de Canadá de habla inglesa. La muestra final combinada fue de 5,931 individuos. Esto les permitió estimar la prevalencia del SII y la especificidad de los criterios de diagnóstico en una muestra imparcial. La prevalencia estimada de SII fue sustancialmente menor cuando se utilizaron los criterios de Roma IV (5.7%) que cuando se usaron los criterios de Roma III (10.7%) y la especificidad de los criterios de Roma IV fue mayor que la de Roma III. Lo que podemos concluir con los resultados de este estudio es que los criterios de Roma IV identifican correctamente un porcentaje algo más bajo de pacientes diagnosticados con SII por parte de médicos expertos (sensibilidad) que los criterios de Roma III, pero es menos probable que identifiquen incorrectamente a una persona como portadora de SII (especificidad).

Varios estudios han evaluado el impacto de los cambios realizados en los criterios diagnósticos del SII, y se ha reportado que el 85-87% de los pacientes que cumplen los criterios de Roma III también cumplen con los de Roma IV para el SII<sup>10</sup>, exceptuando el reporte de un estudio realizado en China, donde tan sólo el 50% de los pacientes con SII según los criterios de Roma III cumplen con los criterios de Roma IV<sup>11</sup>. Lo que estos estudios muestran es que los pacientes que cumplen con los criterios de Roma IV para el diagnóstico del SII presentan síntomas GI

más graves, como dolor abdominal y distensión abdominal subjetiva, más comorbilidad psicológica y mayor repercusión en la calidad de vida. En fechas recientes, Black, et al. han confirmado lo antes descrito con el reporte de los resultados de un estudio en el cual encuestaron a 1,375 adultos del Reino Unido autodefinidos como portadores de SII; se encontró que 1,080 de 1,368 pacientes (78.9%) cumplían con los criterios de Roma III para el SII, mientras que sólo 811 de 1,373 pacientes (59.1%) cumplían con los criterios de Roma IV. El 11.5% de los que no cumplieron con los criterios de Roma IV fueron recategorizados como estreñimiento funcional; el 41.3%, como diarrea funcional; el 23.8%, como distensión abdominal funcional, y el 23.4%, como trastorno intestinal funcional no especificado (es decir, no cumplían con los criterios para ninguno de los cuatro trastornos intestinales funcionales específicos). Los pacientes que cumplían los criterios de Roma IV tenían síntomas más graves, capaces de interferir en sus actividades cotidianas<sup>12</sup>. Es importante subrayar que el resto de los pacientes que no cumplieron con los criterios de Roma IV no fueron excluidos de presentar un trastorno de la interacción cerebrointestinal, sino que simplemente fueron colocados en una parte diferente del espectro. El mensaje común de todos estos estudios es que, aplicando los criterios de Roma IV, la prevalencia del SII ha disminuido, pero la intensidad o gravedad de los síntomas ha incrementado.

Los criterios de Roma IV son de gran utilidad para diferenciar al SII del resto de trastornos de la interacción cerebro-intestino, ya que varios síntomas presentes en otros trastornos pueden superponerse, y cada uno de ellos se consideran entidades separadas. Los criterios de Roma deben ser vistos como un trabajo en progreso, y se necesitan estudios futuros para confirmar la validez de los cambios recientes y para examinar la utilidad de los criterios en la investigación y en la práctica clínica.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DIFERENCIAL

Los síntomas del SII son heterogéneos, aumentan y disminuyen con el tiempo, y frecuentemente se superponen y/o coexisten con síntomas comunes de otros trastornos GI y no GI. Desafortunadamente, ningún síntoma o prueba es patognomónico para el SII. Los síntomas del SII pueden superponerse con los síntomas encontrados en otros trastornos GI, como estreñimiento crónico, dispepsia funcional, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad celíaca e intolerancia a la lactosa. Al evaluar al paciente con SII, no sólo es importante considerar los síntomas primarios con los que se presenta, sino también identificar los



**Tabla 1. Signos y síntomas de alarma (banderas rojas)**

- Inicio de los síntomas después de los 50 años de edad
- Cambios en el patrón de hábito intestinal
- Bajada de peso no intencional
- Presencia de síntomas nocturnos
- Antecedentes familiares de cáncer de colon, enfermedad celíaca o EII
- Anemia
- Sangrado rectal
- Masa abdominal o rectal palpable
- Marcadores inflamatorios elevados (PCR, VSG o cal protectina fecal)
- Fiebre

PCR: proteína C reactiva.

factores precipitantes y otros síntomas GI y extra-GI acompañantes, especialmente fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, trastorno articular temporomandibular y dolor pélvico crónico, así como afecciones psicológicas, como ansiedad, depresión, somatización, hipocondría, catastrofismo y miedos relacionados con los síntomas, lo que plantea un desafío para el diagnóstico. Por lo tanto, excluir otros posibles diagnósticos diferenciales es primordial para hacer un diagnóstico preciso del SII.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ALARMA

El diagnóstico del SII se realiza por medio de una revisión cuidadosa de los síntomas del paciente, determinando la presencia o ausencia de banderas rojas o manifestaciones de alarma, realizando un examen físico completo y utilizando los criterios de Roma IV. Las manifestaciones de alarma que tradicionalmente han incrementado la sospecha de enfermedad orgánica incluyen sangrado rectal, pérdida involuntaria de peso, anemia por deficiencia de hierro, síntomas nocturnos y antecedentes familiares de enfermedades orgánicas como cáncer colorrectal, EII y enfermedad celíaca (Tabla 1). Sin embargo, con la excepción de la anemia y la pérdida de peso, que tienen una buena especificidad para la presencia de enfermedad orgánica, la mayoría de las manifestaciones de alarma en general tienen poca precisión diagnóstica de enfermedad orgánica, incluido el cáncer colorrectal.

## ESTUDIOS AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE

Se recomienda realizar un mínimo de estudios de laboratorio dependiendo de la información obtenida durante

la historia clínica y de acuerdo al hábito intestinal predominante en el paciente: biometría hemática completa con velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, química sanguínea, estudio de la función tiroidea hormona estimulante de la tiroides (TSH) y pruebas de materia fecal buscando sangre oculta, huevos y parásitos.

El diagnóstico del SII no es un diagnóstico de exclusión. La evidencia demuestra la estabilidad de un diagnóstico de SII durante el seguimiento longitudinal de los pacientes, que es raro que desarrollen una enfermedad orgánica<sup>13</sup>. Con el propósito de descartar la presencia de enfermedad orgánica, en Dinamarca se realizó un estudio controlado y aleatorizado que incluyó a 302 pacientes con sospecha de SII, en el cual se comparó el abordaje diagnóstico basado en síntomas con un enfoque mediante la realización de un extenso panel de análisis de sangre, análisis de heces y sigmoidoscopia flexible con toma de biopsias. No se observaron diferencias con respecto a la calidad de vida, los síntomas del SII o la satisfacción del paciente, y los costos fueron significativamente menores con la estrategia de diagnóstico positivo<sup>14</sup>.

## BIOMARCADORES EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

En la actualidad la etiopatogenia del SII no se entiende completamente. Los factores contribuyentes incluyen dieta, infección, microbiota intestinal alterada (disbiosis) e interrupciones del eje cerebro-intestino, entre otros. Se han realizado intentos para identificar anomalías fisiológicas o bioquímicas, pero hasta la fecha no existen hallazgos que indiquen firmemente un diagnóstico de SII. La investigación actual se ha centrado en desarrollar nuevos biomarcadores (mecanismos fisiológicos, genes, proteínas o metabolitos) para ayudar en el diagnóstico. En un metaanálisis que ha examinado todos los enfoques descritos actualmente para diagnosticar el SII, los biomarcadores no han obtenido mejores resultados que los criterios basados en síntomas<sup>15</sup>. Algunos marcadores biológicos ya se encuentran disponibles, particularmente para el diagnóstico del SII-D, pero aún no reemplazan al diagnóstico clínico. El biomarcador que ha sido más estudiado, y que ya se encuentra comercialmente disponible en México (IBS-Check®), consiste en un análisis de sangre para la medición de anticuerpos circulantes contra tránsito-toxinas bacterianas: toxina B de distensión citoletal (anti-CdtB) y vinculina (antivinculina). Estudios en un modelo animal de SII postinfeccioso demostraron que se produce un fenotipo similar al SII cuando los anticuerpos del huésped contra CdtB reaccionan de forma cruzada con la vinculina en el intestino del huésped<sup>16</sup>. Este panel serológico para el

diagnóstico del SII ha sido validado recientemente en un gran estudio con 2,375 pacientes con SII-D, 142 pacientes con EII, 121 pacientes con enfermedad celíaca y 42 sujetos sanos como grupo de control<sup>17</sup>. En ese estudio, los títulos de anti-CdtB y antivinculina fueron significativamente mayores en los pacientes con SII-D que en los pacientes con EII, en los pacientes con enfermedad celíaca y en los sujetos sanos (todas las comparaciones,  $p < 0.001$ ). Este panel de diagnóstico serológico para el SII-D puede representar, en teoría, importantes ahorros de costos al permitir que los pacientes reciban un tratamiento adecuado de manera temprana, evitando así realizar estudios diagnósticos innecesarios, como es frecuente<sup>18</sup>.

## **PAPEL DE LA HISTOLOGÍA**

Tampoco existen criterios histológicos para diagnosticar el SII, pero se espera en un futuro próximo poder diferenciar y diagnosticar pacientes con SII por medio de la evaluación de biopsias de colon. En fechas recientes, un grupo de investigadores franceses han reportado el hallazgo de un gradiente decreciente de células inmunes en el colon de sujetos con SII, desde el ciego hasta el recto. Aunque la celularidad global no puede utilizarse para distinguir entre el SII y la histología de los sujetos controles, un análisis más detallado de los macrófagos y de los mastocitos puede ser un marcador útil para confirmar el SII histológicamente y para diferenciar entre el SII-E y el SII-D cuando la presentación clínica alterna entre estreñimiento y diarrea<sup>19</sup>. Los hallazgos de este estudio piloto requieren ser confirmados con un mayor número de pacientes. De igual manera, un estudio reciente ha mostrado niveles aumentados de interleucinas 6 y 8, y de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  en el suero de pacientes con SII, lo que sugiere la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica<sup>20</sup>. Es prudente aclarar que el diagnóstico del SII no implica la evaluación de la integridad de la barrera epitelial o el examen histológico del tejido mucoso intestinal afectado (excepto para excluir la EII y otras enfermedades intestinales) y que actualmente no existen marcadores histológicos positivos que puedan ayudar en el diagnóstico del SII.

## **PAPEL DE LA COLONOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE**

La colonoscopia debe realizarse en pacientes con criterios de SII que tengan factores de riesgo para cáncer de colon, inicio de los síntomas en etapas tardías de la vida,

cambios en el patrón del hábito intestinal, presencia de sangre en las heces y en todos aquellos pacientes que no responden al tratamiento. En los pacientes con SII-D refractario deben tomarse biopsias del colon, aun en ausencia de lesiones, para la búsqueda intencionada de colitis microscópica<sup>21</sup>.

## **ESTUDIOS DE IMAGEN**

Los estudios radiológicos no son necesarios en pacientes sin datos de alarma, pero deben considerarse cuando éstos existan. La elección de un estudio debe individualizarse y debe ser determinada por los síntomas predominantes. La realización rutinaria del ultrasonido abdominal en pacientes con SII es innecesaria. Una revisión reciente ha determinado que hay una sorprendente escasez de información acerca de la utilidad de los estudios de imagen en el SII<sup>22</sup>.

## **DIARREA POR MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES**

Actualmente se reconoce la malabsorción de ácidos biliares (MAB) de aparición en la edad adulta como una importante causa de presentación del SII-D. Un estudio de revisión sistemática y metaanálisis reciente ha encontrado evidencia de que más del 25% de los pacientes con SII-D presentan MAB<sup>23</sup>. Las herramientas diagnósticas que ayudan en el diagnóstico de la MAB y para diferenciarla del SII-D son estudios complejos, de baja disponibilidad y costo-elevados, no disponibles en México, como medir la concentración de ácidos biliares en la materia fecal, las pruebas de ácido 23-seleno-25-homo-taurocólico y la cromatografía líquida de alto desempeño para 7 $\alpha$ -OH-4-colesten-3-ona sérica, por lo que, ante la alta probabilidad de que esta entidad se encuentre presente en el paciente, es válido llevar a cabo un ensayo terapéutico con agentes secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina y el colesevelam.

## **FACTORES DE RIESGO**

Dentro de un buen interrogatorio, siempre debemos incluir la presencia de factores de riesgo, que en el caso del SII incluyen el sexo femenino (predominio 2:1), antecedentes familiares de SII, antecedentes personales de abuso sexual y un diagnóstico médico de ansiedad o depresión<sup>24,25</sup>. El SII también es mucho más común en individuos jóvenes y menos del 25% de los casos se presentan

después de los 50 años de edad. Existe conflicto en la evidencia sobre el efecto de la educación y el estado socioeconómico en la prevalencia del SII.

En el momento de realizar el interrogatorio, también es importante tener presente lo ya mencionado previamente: que existen otros trastornos funcionales no GI asociados al SII como fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor de espalda baja crónico, dolor pélvico crónico, cefalea crónica y disfunción de la articulación temporomandibular, los cuales pueden estar presentes en aproximadamente la mitad de todos pacientes con SII y ocurren casi el doble de veces que en la población general.

## CONCLUSIONES

En la práctica clínica, debemos recordar que los trastornos intestinales funcionales abarcan un amplio espectro, desde la alteración del hábito intestinal sin dolor o distensión abdominal (subjetiva y objetiva) hasta el dolor abdominal intenso asociado con hábitos intestinales alterados.

El SII es un diagnóstico clínico basado en los criterios de Roma IV.

El diagnóstico del SII se basa en la presencia de dolor abdominal y cambios en el hábito intestinal, con la adecuada exclusión de otras enfermedades orgánicas.

Es importante tener en cuenta que el propósito inicial de los criterios de Roma era su uso en investigaciones clínicas y ensayos farmacéuticos, donde el reclutamiento de un grupo relativamente homogéneo de pacientes con síntomas similares permitió una investigación fisiológica más específica y una evaluación de la eficacia de las intervenciones terapéuticas.

Los trastornos de la interacción cerebro-intestino pueden clasificarse según los criterios de Roma IV, con el propósito de aumentar la especificidad de los criterios de diagnóstico y la inclusión de los pacientes apropiados en los estudios de investigación clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:712-21.
2. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J.* 1978;2:653-4.
3. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology.* 1984;87:1-7.
4. Jellema P, van der Windt DA, Schellevis FG, et al. Systematic review: accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:695-706.
5. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut.* 1999;45 Suppl 2:1143-7.
6. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393-407.
7. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130:1377-90.
8. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:920-4.
9. Whitehead WE, Palsson OS, Simren M. Irritable bowel syndrome: what do the new Rome IV diagnostic guidelines mean for patient management? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11:281-3.
10. Bai T, Xia J, Jiang Y, et al. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: a cross-sectional survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:1018-25.
11. Vork L, Weerts Z, Mujagic Z, et al. Rome III vs Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: a comparison of clinical characteristics in a large cohort study. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(2).
12. Black CJ, Yiannakou Y, Houghton LA, et al. Epidemiological, clinical, and psychological characteristics of individuals with self-reported irritable bowel syndrome based on the Rome IV vs Rome III criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:392-8.
13. Canavan C, Card T, West J. The incidence of other gastroenterological disease following diagnosis of irritable bowel syndrome in the UK: a cohort study. *PLoS One.* 2014;9(9):e106478.
14. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):956-62.
15. Sood R, Gracie DJ, Law GR, et al. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:491-503.
16. Pimentel M, Morales W, Pokkunuri V, et al. Autoimmunity Links Vinculin to the Pathophysiology of Chronic Functional Bowel Changes Following *Campylobacter jejuni* Infection in a Rat Model. *Dig Dis Sci.* 2015;60(5):1195-205.
17. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, et al. Development and Validation of a Biomarker for Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome in Human Subjects. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0126438.
18. Pimentel M, Purdy Ch, Magar R, et al. A Predictive Model to Estimate Cost Savings of a Novel Diagnostic Blood Panel for Diagnosis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *Clin Ther.* 2016;38(7):1638-52.
19. Boyer J, Saint-Paul MC, Dadone B, et al. Inflammatory cell distribution in colon mucosa as a new tool for diagnosis of irritable bowel syndrome: A promising pilot study. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1).
20. Seyedmirzaee S, Hayatbakhsh MM, Ahmadi B, et al. Serum immune biomarkers in irritable bowel syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016;40:631-7.
21. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chavez ME, Bielsa-Fernández MV, et al. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81(3):149-67.
22. O'Connor OJ, McSweeney SE, McWilliams S, et al. Role of radiologic imaging in irritable bowel syndrome: Evidence-based review. *Radiology.* 2012;262:485-94.
23. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:3-11.
24. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:71-80.
25. Sibelli A, Chalder T, Everitt H, et al. A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset. *Psychol Med.* 2016;46(15):3065-80.

## CAPÍTULO 14

# Importancia de la relación médico-paciente en el tratamiento del síndrome del intestino irritable

José Ramón Nogueira de Rojas

### RESUMEN

Una de las críticas más frecuentes a la medicina moderna es su deshumanización. Los avances en tecnología y conocimiento científico han provocado que los pacientes se curen de las enfermedades con poco trato con el médico. Sin embargo, las encuestas de satisfacción muestran que la mayoría de los pacientes no sienten que reciben la atención que necesitan. Este fenómeno es más notable en las enfermedades por disfunción como el intestino irritable. Hay estudios que demuestran que una buena relación médico-paciente es el componente principal del efecto placebo en los tratamientos del intestino irritable. La concienciación, una nueva herramienta de psicoterapia que tiene el mismo efecto que una buena relación médico-paciente, ha mostrado ser superior a los tratamientos placebo.

**Palabras clave:** Síndrome del intestino irritable. Efecto placebo. Relación médico-paciente. Historia clínica. Concienciación.

### INTRODUCCIÓN

«En mis viajes por los EE. UU., me reúno con gastroenterólogos que trabajan aislados o en grupos. He encontrado, cada vez con más frecuencia, que los gastroenterólogos se dedican a practicar estudios endoscópicos todos los días y todo el día y no tienen consulta o es muy poca (un día al mes, por ejemplo). Prácticamente todas las consultas, incluyendo las de pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino, son realizadas por enfermeras o *physician assistants*. Me preocupa esta tendencia y me gustaría conocer las experiencias de otros colegas. Yo creo que esto no es bueno para la gastroenterología en general. ¿Nos estamos preparando para ser reemplazados por cualquier persona que sea capaz de practicar un procedimiento endoscópico? ¿Qué objeto tiene realizar una residencia de subespecialidad en gastroenterología (*fellowship*), que dura tres años, para terminar siendo únicamente técnicos endoscopistas? A pesar de los loables esfuerzos de las enfermeras y los *physician assistants*, la calidad de la atención médica que proveemos está en peligro» (publicación anónima en línea en AGA Community Forum, 3 de marzo de 2020).

Castañeda y Jinich, en 1983, opinaban<sup>1</sup>: «Quizás la crítica más severa que se ha lanzado contra la medicina contemporánea es la que señala su deshumanización. La crisis de las estructuras de atención de la salud y de la práctica de la medicina en el seno de estas estructuras es expresión de una crisis de valores humanos. Detrás [...] del predominio de la medicina de especialidad y del casi total olvido de la medicina general, de los enfoques preventivos y comunitarios, hay una crisis de la "vocación de servicio" que es, en su esencia, la medicina».

### IMPORTANCIA DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

Es importante que los editores quieran que se escriba acerca de la relación médico-paciente en este síndrome. Los médicos estamos educados para considerar esta relación como fundamental en el ejercicio de nuestra profesión. Es verdad que, en la práctica, la mayoría de los médicos no le da importancia. Según Groopman, el tiempo medio de tribuna libre que actualmente se le concede al paciente al iniciar la consulta es de 18 segundos<sup>2</sup>. En

su libro *How Doctors Think*, explica que «los jóvenes residentes y estudiantes están condicionados como una computadora bien programada que opera dentro de un estricto marco binario. [...] están instruidos para aplicar algoritmos y guías de práctica clínica en forma de árboles de decisiones». Es decir, el deterioro de la relación médico-paciente es general en la práctica moderna de nuestra profesión. Todos conocemos al especialista que no ve al paciente hasta que no se le presenta un estudio de imagen, cuanto más sofisticado, mejor. Por otro lado, la inteligencia artificial y el aprendizaje profundo (*deep learning*)<sup>3</sup> están permitiendo mejorar la capacidad diagnóstica del endoscopista y el radiólogo. Los avances tecnológicos en cirugía y en tratamientos endoscópicos han provocado esa actitud de muchos especialistas por la que la entrevista con el paciente pierde importancia. No hay duda de que muchas enfermedades orgánicas han mejorado su pronóstico a pesar de la poca cercanía del médico con su paciente. Aun en esos casos muchos pacientes sienten que no están recibiendo la atención que requieren a pesar de que sus síntomas y las manifestaciones de laboratorio y gabinete hayan mejorado. Los estudios respecto a la satisfacción de los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII)<sup>4</sup> demuestran que muchos están decepcionados por la falta de un acercamiento al problema basado en el paciente. En la enfermedad por disfunción, como el intestino irritable, la capacidad de los medicamentos para mejorar los síntomas es pobre. En muchos estudios la diferencia estadística entre el placebo y el medicamento activo puede ser significativa, pero no la importancia clínica de esa diferencia. Además, la mayoría de los tratamientos dejan de tener efecto a las pocas semanas. Sigue siendo verdad que la recaída es la regla.

El consenso de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) sobre el SII expresa que el principal componente de la respuesta al placebo es la relación médico-paciente<sup>5</sup>; sin embargo, la mayoría de los estudios sobre el tratamiento del SII que tratan de seguir la mejor metodología y que analizan el efecto del placebo no toman en cuenta ese factor, a pesar de reconocer que lo que llaman la «relación terapéutica» y la confianza en el tratamiento han mostrado ser significativas en su capacidad de predecir la respuesta al placebo<sup>6</sup>.

Hay un acuerdo general en que la relación médico-paciente debe ser buena en todas las intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Es fácil demostrar que no es tan necesaria en un caso agudo grave que requiera una intervención urgente. Lo más probable es que una apendicectomía tenga el mismo resultado si la enfermedad la diagnostica un robot y el enfermo nunca conoce a su cirujano que si el médico atiende con todos los recursos

de la mejor relación al paciente, se presenta después de la operación en cuanto despierta y le resuelve todas sus dudas y angustias con una sonrisa, paciencia y amabilidad. En el intestino irritable y en los otros síndromes por disfunción, tanto en gastroenterología como en otras especialidades, está muy claro que el médico burocratizado, con prisa, de mal humor, cuya obligación es atender a cuatro pacientes por hora, será mucho menos efectivo y el paciente estará más insatisfecho con su trato que con el que le dedique todo el tiempo, simpatía, paciencia y atención. Platt<sup>7</sup> considera que para mejorar nuestra relación con el paciente se deben cumplir tres condiciones: tener una buena «base de datos», aprender a escuchar y tener paciencia, humildad y compasión. La «base de datos» es la historia clínica, desgraciadamente en desuso porque se ha convertido en un requisito burocrático que pocos leen, cargada de datos inútiles. Platt le agrega preguntas clave: estado funcional, actividades para el mantenimiento de la salud y riesgos para la misma, problemas médicos, éticos, sociales y características personales de carácter y personalidad. Una buena relación médico-paciente empieza por contestar estas preguntas: ¿qué clase de persona es ésta? ¿Cómo es su mundo? ¿Cómo era su mundo?: personas, trabajos, intereses, preocupaciones. ¿Cuáles son sus penas y alegrías? ¿Qué influencias del pasado modifican su visión? ¿Qué le hace la enfermedad a su vida?: a su trabajo, esperanzas, relaciones, autoestima. ¿A qué atribuye su enfermedad? ¿Qué culpa y responsabilidad siente? ¿Cuáles son los síntomas y los parámetros? ¿Qué le han dicho sobre su enfermedad? ¿Qué causas y tratamientos considera? ¿Qué espera que hagamos por él? ¿Qué esperanza tiene? Platt, una vez que conocemos quién es nuestro paciente, aconseja que para establecer una empatía efectiva debemos ser conscientes del momento afectivo. Detenernos a reflexionar. Ponerle nombre al afecto, darle validez. Afirmar las acciones pasadas del paciente. Ofrecer ayuda para el futuro.

En el tratamiento del intestino irritable se ha publicado una nueva técnica de psicoterapia llamada en inglés *mindfulness*<sup>8</sup>, creada para la depresión, que se traduce al español como *concienciación*. Se define como la práctica de estar consciente del cuerpo, la mente y los sentimientos en el momento presente. Pensamiento para crear una sensación de calma. Una publicación<sup>9</sup> informa del resultado de un estudio de terapia cognoscitiva basada en la concienciación. Se realizó una distribución al azar durante seis semanas de 67 mujeres con SII (36 tratadas con esta técnica y 31 con lo que los autores llamaban «lista de espera»). Se midieron la intensidad de los síntomas, la calidad de vida, las respuestas de adaptación inadecuada y la concienciación al entrar al estudio, después de dos



sesiones de concienciación, al terminar el estudio y seis semanas después. El procesamiento de la salud y la enfermedad se midió con una prueba de asociación implícita. Las pacientes que recibieron el tratamiento de concienciación disminuyeron sus síntomas ( $p < 0.003$ ) y mejoraron su calidad de vida ( $p < 0.001$ ) en comparación con las de la lista de espera. La mejoría de los síntomas se atribuyó a cambios en la sensibilidad a la ansiedad visceral, en combinación con un aumento en la conciencia que no juzga<sup>9</sup>. El gastroenterólogo, aplicando los consejos de Platt, lograría probablemente los mismos resultados sin necesidad de un entrenamiento formal en esta técnica novedosa.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con el diagnóstico de síndrome del intestino irritable, que es frecuente, suelen estar insatisfechos con el tratamiento que reciben. La relación médico-paciente es el componente más importante de los casos en que, mejorando o no, el paciente se muestra satisfecho

con su médico. Se ofrecen algunos consejos para mejorar esa relación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Castañeda G, Jinich H. El médico, el enfermo y la medicina. México: Facultad de Medicina, UNAM, Serie Nuestro Maestros; 1983. p. 13.
2. Groopman J. How Doctors Think. Boston-Nueva York: Houghton Mifflin Co; 2007. p. 6 y sigs.
3. Urban G, Tripathi P, Alkayali T, et al. Deep Learning Localizes and Identifies Polyps in Real Time With 96% Accuracy in Screening Colonoscopy. *Gastroenterology*. 2018;165:1069-78.
4. Black CJ, Ford AC. Rational investigations in irritable bowel syndrome. *Frontline Gastroenterol*. 2019;11:140-7.
5. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez MV, Bielsa-Fernández MV, et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:149-67.
6. Ballou S, Beath A, Kaptchuk TJ, et al. Factors Associated With Response to Placebo in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Constipation. *Clin Gastroenterol and Hepatol*. 2018;16:1738-44.
7. Platt F. *Conversation Repair*. Boston: Little, Brown and Company; 1995. p. 3 y sigs.
8. Metcalf CA, Dimidjian S. Extensions and mechanisms of mindfulness-based cognitive therapy: A review of the evidence. *Australian Psychologist*. 2014;49:271-9.
9. Henrich JF, Gjelsvik B, Surawy C, et al. A randomized clinical trial of mindfulness-based cognitive therapy for women with irritable bowel syndrome-Effects and mechanisms. *J Consult Clin Psychol*. 2020;88:295-310.



## CAPÍTULO 15

# La dieta en el síndrome del intestino irritable

Sophia Eugenia Martínez Vázquez

### RESUMEN

Las recomendaciones iniciales y aceptadas por la Organización Mundial de Gastroenterología sugieren la reducción de alimentos y nutrientes irritantes en la dieta habitual. La dieta baja en *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols* (FODMAP) (DBF), la segunda línea de tratamiento dietético, debe ser implementada por un nutriólogo entrenado, que debe individualizar la prescripción. La dieta libre de gluten (DLG) no ha sido suficientemente efectiva para tratar los síntomas a largo plazo. Cualquier dieta que se prescriba para tratar este padecimiento provocará cambios en la microbiota, y, aunque se ha propuesto la inclusión de prebióticos y probióticos para contrarrestar la disminución en la densidad microbiana, falta evidencia para señalar que es una estrategia adecuada y efectiva. Conceptos como dieta para el intestino permeable, presencia de aditivos en la dieta y eje cerebro-intestino han sido poco documentados para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII).

**Palabras clave:** Dieta. FODMAP. Gluten. Lactosa. Grasas. Fibra. Diarrea. Estreñimiento.

### INTRODUCCIÓN

El SII, que tiene una alta frecuencia entre la población aparentemente sana, es una de las condiciones más frecuentes de consulta entre médicos generales y gastroenterólogos y una de las enfermedades con mayor dificultad en el tratamiento debido a la baja respuesta y la reincidencia de los síntomas. La Organización Mundial de Gastroenterología, a través de las guías de tratamiento para este problema, sugiere que la primera línea de tratamiento dietoterapéutico son las recomendaciones conocidas como *the National Institute for health and Care Excellence* (NICE); en caso de no haber respuesta satisfactoria a los síntomas, se debe instaurar la dieta baja en azúcares altamente fermentables o FODMAP (se describirán con detalle más adelante). Está involucrado el eje cerebro-intestino y se piensa que hay metabolitos dentro de la dieta que modifican la presencia de sustancias neurotransmisoras, por lo que modelar la dieta es una de las estrategias con mayor peso. Por otro lado, se sabe que la dieta influye de manera directa en la microbiota intestinal, y así el uso de diversas dietas con mayor o menor

predominancia de ciertos nutrientes hace que existan o proliferen mayor tipo y cantidad de ciertos microorganismos en el lumen intestinal. Acerca del intestino permeable y la dieta, aunque hay pocos estudios, se sabe que la dieta es un factor relacionado y que cierto tipo de dieta puede jugar un papel protector.

### DIETAS

#### Directrices dietéticas de the National Institute for health and Care Excellence

Las directrices dietéticas marcadas por las guías NICE<sup>1</sup> para el tratamiento del SII marcan de forma puntual las recomendaciones que se encuentran en la tabla 1, en donde se señala el efecto encontrado en estudios que han usado esa maniobra en particular. Con estas recomendaciones se esperaría que se mitigasen, si no todos, una buena parte de los síntomas descritos en los criterios de Roma IV para el diagnóstico del síndrome, pero si persisten los síntomas, es necesario recurrir a una DBF (se describe a continuación).

**Tabla 1. Directrices dietéticas recomendadas por NICE y el razonamiento o evidencia reportado en los estudios**

Directriz	Razonamiento o evidencia
Regular los horarios de ingestión y evitar saltar comidas	La irregularidad en las comidas afecta a la motilidad intestinal y, por tanto, contribuye a la aparición de los síntomas <sup>1,2</sup>
Evitar comidas abundantes	Las personas que hacen comidas abundantes tienen 2-4 veces más riesgo de presentar síntomas <sup>3</sup>
Masticar los alimentos adecuadamente	El mayor trabajo digestivo produce hipersecreción <sup>2,4</sup>
Cafeína	Se ha demostrado que aumenta la secreción gástrica y la actividad colónica motora en individuos sanos <sup>5,6</sup>
Alcohol	El alcohol afecta a la motilidad, la absorción y la permeabilidad. En los estudios se observa que la diarrea y el dolor abdominal se asocian con grandes y pequeñas cantidades de alcohol <sup>4,7-12</sup>
Picantes	La capsaicina acelera el tránsito intestinal, pero no se ha establecido la cantidad <sup>13-16</sup>
Grasas	Algunos estudios señalan que los síntomas están relacionados con el tipo de grasas; sin embargo, no se deben sacrificar las recomendaciones. La cantidad de grasa se debe limitar si se relaciona con síntomas a 40 o 50 g/día <sup>2,4,17</sup>
Leche y lácteos	Sólo en casos donde se documente intolerancia y digestión deficiente, se debe hacer la restricción. La digestión deficiente produce un exceso de gases <sup>18-20</sup>
Hidratación	Siguiendo las recomendaciones diarias permitidas de nutrimentos, 1.5-3 l/día mejoran la frecuencia en las evacuaciones y disminuyen la necesidad de laxantes <sup>21,22</sup>
Fibra dietética	Existe evidencia de que la fibra dietética puede ayudar en los casos de subtipo estreñimiento, pero debe entenderse que la fibra en este sentido debe clasificarse por su solubilidad, fermentabilidad, viscosidad, formación de geles; así, se habla de fibra insoluble no fermentable, soluble no viscosa altamente fermentable, viscosa, formadora de geles, altamente fermentable y medianamente soluble viscosa formadora de gel no fermentable <sup>23-26</sup>

## Dieta baja en FODMAP

El acrónimo FODMAP deriva del inglés *Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols* y se refiere a los hidratos de carbono de cadena corta (HCCC)<sup>27</sup>, que son, según se sabe, azúcares altamente fermentables en el intestino grueso principalmente, aunque también se ha observado que algunos presentan dificultad para su absorción en diferentes partes del intestino delgado. Estos hidratos de carbono, por su tamaño y baja capacidad de absorción, tienen el efecto de arrastrar agua al intestino y, al ser altamente fermentables por las bacterias colónicas, producen mayor cantidad de gases (hidrógeno y metano), distensión, dolor y diarrea<sup>28,29</sup>. La acumulación de gases produce un estiramiento de la pared intestinal que estimula los nervios del intestino, que a su vez generan sensaciones de malestar y dolor. De acuerdo a tres metaanálisis, la DBF tiene indicaciones específicas sobre el SII y en los tres reportes se ha descrito que es en el subtipo diarrea con dolor y distensión abdominal en donde presenta mayor efecto, mientras que en el subtipo estreñimiento el efecto es limitado. Los metaanálisis mencionados muestran que dicha dieta, comparada con cualquier dieta tradicional, disminuye el dolor abdominal en un 50% (*odds ratio* [OR]: 0.44; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.26-0.79;  $p = 0.006$ ) y la distensión abdominal en un 30% (OR: 0.32; IC 95%: 0.15-0.66;  $p < 0.001$ ), y aumenta la calidad de vida percibida por los pacientes en un 50% (OR: 0.36; IC 95%: 0.10-0.62;

$p = 0.007$ )<sup>30-32</sup>. Así pues, la DBF tiene un efecto positivo sobre algunos síntomas gastrointestinales producidos por entidades como el síndrome irritable o enfermedades inflamatorias intestinales en pacientes que presentan dichos síntomas.

Uno de los metaanálisis menciona que la calidad mejora en los individuos que instauran de manera adecuada la DBF; primero debe hacerse una evaluación del perfil del paciente, es decir, identificar si tiene algún trastorno psicológico de la alimentación que le impida aplicar la dieta. En particular, la DBF está proscrita en trastornos de la conducta alimentaria (TCA) comunes como la anorexia, la bulimia y la ortorexia, debido a que, al realizarse reducciones de alimentos altos en FODMAP, se suma al riesgo nutricional que de por sí ya tiene un individuo con este tipo de trastornos. Aunque no es obligación del gastroenterólogo ni del nutriólogo hacer el diagnóstico de estos TCA, sí les compete conocer su respuesta ante la alimentación, la cual se puede obtener con preguntas sencillas en el consultorio como la percepción que tiene el paciente de los alimentos, si come varias ocasiones en el día y si un alimento le modifica el peso o la composición corporal. La DBF es una estrategia dietética que se propuso hace alrededor de 15 años como parte del tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales más comunes. Esta estrategia se puso a prueba en algunos estudios en los cuales se encontró que los pacientes mejoraban algunos síntomas como la distensión, el dolor y la diarrea, aunque dichos

**Tabla 2. Alimentos usados en el esquema «simplificado»\***

Grupo de alimentos	Oligosacáridos (fructanos y galactooligosacáridos)	Fructosa en exceso de glucosa	Lactosa	Polioles
Frutas		Manzana, pera, mango, frutos secos		Durazno, nectarina, ciruela, sandía
Verduras	Cebolla	Alcachofa		Hongos, setas, coliflor
Panes y cereales	Pan, galletas o botanas derivados de trigo, centeno o cebada			
Leguminosas	Frijoles de cualquier tipo, chícharos, garbanzo, alubias			
Oleaginosas	Nuez de la India, pistaches			
Lácteos			Leche de vaca, leche condensada, leche evaporada, helado de crema, yogurt	
Azúcar/endulzantes		Miel, jarabe de maíz de alta fructosa		Confitería sin azúcar
Otros	Ajo	Jugo de fruta		

\*Tabla basada en el esquema propuesto por la Universidad de Monash.

resultados no fueron consistentes ni se ofreció una mejoría constante clínicamente significativa, por lo que hasta el momento no se emplea como coadyuvante para el tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática ni para la enfermedad de Crohn, a menos que se presenten los síntomas en donde se ha probado su beneficio<sup>33,34</sup>. La DBF tiene como objetivo eliminar los sustratos que provocan la fermentación intestinal y colónica, es decir, evitar que se acumulen agua y gases, con los consecuentes síntomas<sup>35</sup>, pero la definición actual no implica la eliminación total ni de forma súbita de los alimentos altos en FODMAP, sino que depende del perfil de cada individuo establecer las directrices de implementación. Para aquellos que requieran la implementación definitiva de la fase I, se deberán buscar alternativas alimentarias de manera temprana (menos de seis semanas) para evitar cambios drásticos en la microbiota intestinal. La implementación con un esquema «simplificado» podría ser una opción para aquellas personas que consumen la mayor parte de sus alimentos fuera de su casa o que no tienen tiempo ni habilidades culinarias para preparar platillos con alimentos bajos en HCCC<sup>36</sup>. En la tabla 2 se muestran los alimentos que se restringen con este esquema «simplificado».

Finalmente, un ensayo clínico aleatorizado mostró que la DBF mostró superioridad frente a las directrices dietéticas NICE para el alivio de síntomas gastrointestinales como distensión abdominal, consistencia, frecuencia y urgencia de las evacuaciones (51 vs. 23%;  $p = 0.008$ )<sup>37</sup>.

## Fases de implementación

La DBF clásicamente se implementa en tres fases, descritas en cualquier protocolo que use la DBF como intervención para aliviar los síntomas del SII<sup>35,38</sup>. En la primera fase, de eliminación, se remueven los alimentos con mayor contenido de FODMAP en una ración conocida por un periodo comprendido entre dos y seis semanas. Posteriormente se instaura la segunda fase, en la que se reintroducen los alimentos con un contenido medio y alto de azúcares altamente fermentables, siguiendo cualquiera de las tres formas admitidas por la Universidad de Monash, esto es: usando el sistema de semáforo ubicado en la aplicación generada por ellos mismos, que, dicho sea de paso, no incluye de manera exhaustiva todos los alimentos a nivel mundial; por tipo de FODMAP, en una especie de ablactación, es decir, probando todos los oligosacáridos, luego los disacáridos, los monosacáridos y los polioles (el orden de reintroducción en esta fase se establece junto con el paciente de acuerdo a los alimentos que haya identificado como detonantes en la primera fase); y por cantidades de FODMAP, incrementando poco a poco las raciones hasta identificar el momento en el que se generan síntomas; esta fase toma alrededor de 6-8 semanas. En la última fase, de personalización, se incluyen los alimentos por tipo, cantidad y preparación, identificados tanto por el paciente como por el nutriólogo entrenado para tal, en la lista de alimentos y menú que podrá consumir por el resto del tiempo. En esta fase no se dejan de probar algunos alimentos con el mismo

**Tabla 3. Fases para la implementación de la DBF<sup>35</sup>**

Fase I	Fase II	Fase III
Eliminación – Simplificada – Estricta	Reintroducción – Semáforo – Tipo FODMAP – Cantidad de FODMAP	Personalización De acuerdo a las necesidades de cada paciente
2-6 semanas	6-8 semanas	Dieta permanente

esquema que se usó en la segunda fase y buscando alternativas de alimentos bajos en FODMAP para incluirlos en la dieta personalizada. Probablemente a estas alturas el paciente no requiera más restricciones alimentarias, pero si así fuera, deben ser lo más adaptadas posible a la dieta culturalmente aceptada para que no tenga problemas de disponibilidad y biodisponibilidad de alimentos. En la tabla 3 se resumen las fases con las variantes descritas.

### Alternativas para el estreñimiento

Una de las modalidades interesantes para implementar la DBF en pacientes con estreñimiento es su combinación con fibras dietéticas moderadamente solubles y fermentables. Las fibras, además de clasificarse de acuerdo a su solubilidad, se clasifican por su grado de fermentación. Para el caso de las enfermedades gastrointestinales, es necesaria esta clasificación, ya que se evalúan los síntomas y de acuerdo a eso se decide la intervención con el tipo y cantidad de fibra que se debe prescribir.

### Dieta libre de gluten

Dos metaanálisis sugieren que la DLG no ofrece mayor ventaja en los síntomas gastrointestinales para tratar el SII que cualquier otro tipo de dieta o que la DBF<sup>39,40</sup>. Uno de ellos sugiere que las personas con sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) mejoran los trastornos del estado de ánimo cuando se instaura la DLG, particularmente en caso de depresión (diferencia promedio estandarizada: -0.37; IC 95%: de -0.55 a -0.20;  $p < 0.0001$ ), aunque los resultados no fueron significativos al año desde el punto de vista estadístico (diferencia promedio estandarizada: 0.01; IC 95%: de -0.18 a 0.20;  $p = 0.94$ ), pero sí al considerarse como alternativa para el tratamiento de este tipo de individuos, ya que al someterlos a un reto cegado de DLG y dieta placebo los síntomas empeoraron (diferencia promedio estandarizada: 0.21; IC 95%: de -0.58 a 0.15;  $p = 0.25$ ), aunque no tuvieron significancia estadística en los resultados<sup>40</sup>.

### DIETA Y MICROBIOTA EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

En ensayos clínicos aleatorizados que han medido la modificación de la microbiota por la intervención de la DBF se han descrito los cambios en la primera fase de implementación, y se ha visto que disminuye la diversidad microbiana en general y las bifidobacterias en particular<sup>41-43</sup>. Estos estudios han evaluado los cambios en la primera fase de la dieta, y hasta el momento sólo un estudio ha mostrado lo que ocurre con la microbiota al reintroducir alimentos medianos y altos en FODMAP<sup>44</sup>. Por las observaciones que se han realizado en dichos estudios, se ha propuesto la reducción en la implementación de la fase I o el uso de probióticos durante la intervención dietética.

### EJE CEREBRO-INTESTINO, INTESTINO PERMEABLE Y ADITIVOS EN LA DIETA

Estos nuevos conceptos han emergido para tratar de explicar los mecanismos que relacionan la presentación y gravedad de los síntomas de las enfermedades intestinales con una visión holística. Los estudios que han permitido abrir la ventana a estos conceptos están centrados en la relación de la microbiota, algunas enfermedades neurológicas como el autismo y la fibromialgia –presentan una alta prevalencia de síntomas gastrointestinales– y la dieta, pero aún falta evidencia para demostrar dicha asociación<sup>45,46</sup>. Por otro lado, uno de los conceptos novedosos aquí incluidos es la relación de los aditivos en la dieta y la presencia de enfermedades inflamatorias intestinales, en particular de la enfermedad de Crohn<sup>47</sup>. En estos estudios el término *aditivos* debiera limitarse a definir a los emulsificantes como espesantes o agentes que provocan emulsión; pueden ser proteínas, fosfolípidos o hidratos de carbono solos o combinados que potencian el sabor de alimentos «bajos en grasa». Se ha visto que su presencia tiene efectos en la microbiota intestinal, en la mucosa de la barrera intestinal y en los patrones inflamatorios, y puede inducir enfermedades en modelos

experimentales. Sin embargo, la traducción de estos hallazgos derivados de experimentos en animales a humanos produce incertidumbre acerca de la relevancia de tales efectos. Hay evidencia limitada que relaciona directamente los emulsificantes y los espesantes con enfermedades en humanos, pero hay más sustento para considerar que actúan en múltiples mecanismos patogénicos potenciales<sup>48</sup>. Habrá que realizar más estudios para comprobar tales hipótesis, que seguramente se responderán en la siguiente década de investigación clínica en nutrición.

## CONCLUSIONES

La primera línea de tratamiento dietético en el SII son las directrices NICE, y sólo en caso de no encontrar mejoría de los síntomas, en particular de la diarrea, la distensión y el dolor abdominal se debe usar como segunda línea de tratamiento la DBF con las variantes necesarias para adecuarla de manera individual. La DLG no ha mostrado tener un efecto permanente y contundente como lo hacen las terapias antes mencionadas, por lo que no se recomienda que se use más que en la SGNC y en la enfermedad celíaca. La microbiota intestinal se verá afectada con cualquier intervención dietética, aunque están surgiendo estudios que concluyen que la adición de probióticos y prebióticos puede disminuir los efectos de la DBF en la fase I, pero aún falta sustento para pensar que sean estrategias aplicables a todos los individuos. Las nuevas líneas de abordaje para este problema van desde la comprensión del eje cerebro-intestino con la dieta o el intestino permeable hasta la presencia de aditivos en la dieta, pero, de nuevo, falta evidencia con estudios clínicos para aceptarlas. Entonces el concepto actual de las dietas para tratar el SII debe ser el de «dietas reducidas en alimentos gatillo» y se debe abandonar el de dietas de eliminación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/chapter/1-Recommendations#dietary-and-lifestyle-advice>.
- McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(5):549-75.
- Crowell MD, Cheskin LJ, Musial F. Prevalence of gastrointestinal symptoms in obese and normal weight binge eaters. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(3):387-91.
- Heizer WD, Southern S, McGovern S. The Role of Diet in Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in Adults: A Narrative Review. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(7):1204-14.
- Rao SSC, Welcher K, Zimmerman B, et al. Is coffee a colonie stimulant? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(2):113-8.
- Capili B, Anastasi JK, Chang M. Addressing the Role of Food in Irritable Bowel Syndrome Symptom Management. *J Nurse Pract*. 2016;12(5):324-9.
- Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, et al. Food-Related Gastrointestinal Symptoms in the Irritable Bowel Syndrome. *Digestion*. 2001;63(2):108-15.
- Böhm L, Störsrud S, Törnblom H, et al. Self-Reported Food-Related Gastrointestinal Symptoms in IBS Are Common and Associated With More Severe Symptoms and Reduced Quality of Life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):634-41.
- Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(5):667-72.
- Saito YA, Locke GR, Weaver AL, et al. Diet and Functional Gastrointestinal Disorders: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2743-8.
- Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Influence of alcohol consumption on IBS and dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(11):1001-8.
- Reding KW, Cain KC, Jarrett ME, et al. Relationship Between Patterns of Alcohol Consumption and Gastrointestinal Symptoms Among Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(2):270-6.
- Gonlachavit S, Mahayosnond A, Kullavanijaya P. Effects of chili on postprandial gastrointestinal symptoms in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: evidence for capsaicin-sensitive visceral nociception hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(1):23-32.
- Chan C, Facer P, Davis J, et al. Sensory fibres expressing capsaicin receptor TRPV1 in patients with rectal hypersensitivity and faecal urgency. *Lancet*. 2003;361(9355):385-91.
- Agarwal MK, Bhatia SJ, Desai SA, et al. Effect of red chillies on small bowel and colonic transit and rectal sensitivity in men with irritable bowel syndrome. *Indian J Gastroenterol*. 2002;21(5):179-82.
- Gonlachavit S. Are Rice and Spicy Diet Good for Functional Gastrointestinal Disorders? *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):131-8.
- Nutritional requirements. 2020. [Internet]. Disponible en: <http://www.fao.org/ag/humannutrition/nutrition/63162/en/>.
- Vernia P. Self-reported milk intolerance in irritable bowel syndrome: what should we believe? *Clin Nutr*. 2004;23(5):996-1000.
- Yang J, Deng Y, Chu H, et al. Prevalence and Presentation of Lactose Intolerance and Effects on Dairy Product Intake in Healthy Subjects and Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):262-268.e1.
- Dainese R, Casellas F, Mariné-Barjoan E, et al. Perception of lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(10):1167-75.
- MacDermott RP. Treatment of irritable bowel syndrome in outpatients with inflammatory bowel disease using a food and beverage intolerance, food and beverage avoidance diet. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(1):91-6.
- Ligaarden SC, Lydersen S, Farup PG. Diet in subjects with irritable bowel syndrome: A cross-sectional study in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):61.
- Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S2-26.
- Moayyedi P, Quigley EMM, Lacy BE, et al. The Effect of Fiber Supplementation on Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1367-74.
- El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2015;14(1):36.
- McRorie JW. Evidence-Based Approach to Fiber Supplements and Clinically Meaningful Health Benefits, Part 1: What to Look for and How to Recommend an Effective Fiber Therapy. *Nutr Today*. 2015;50(2):82-9.
- Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome: Dietary FODMAPs and IBS symptoms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(8):1366-73.
- Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al. Differential Effects of FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-Saccharides and Polyols) on Small and Large Intestinal Contents in Healthy Subjects Shown by MRI. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(1):110-9.
- Marciani L, Cox EF, Hoad CL, et al. Postprandial Changes in Small Bowel Water Content in Healthy Subjects and Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2010;138(2):469-477.e1.
- Altobelli E, Del Negro V, Angeletti P, et al. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(9):940.
- Varjú P, Farkas N, Hegyi P, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults

- suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0182942.
32. Schumann D, Klose P, Lauche R, et al. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45:24-31.
  33. Barbalho SM, Goulart R de A, Araújo AL de C, et al. Inflammatory Bowel Diseases and Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols: An Overview. *J MedFood*. 2018;21(7):633-40.
  34. Gibson PR. Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease: Low FODMAP diet in IBD. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:40-2.
  35. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, et al. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(2):239-55.
  36. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, et al. Fermentable Carbohydrate Restriction Reduces Luminal Bifidobacteria and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Nutr*. 2012;142(8):1510-8.
  37. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1824-32.
  38. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67-75.e5.
  39. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPS Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1290-300.
  40. Busby E, Bold J, Fellows L, et al. Mood Disorders and Gluten: It's Not All in Your Mind! A Systematic Review with Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(11):1708.
  41. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*. 2017;66(7):1241-51.
  42. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2017;153(4):936-47.
  43. Sloan TJ, Jalanka J, Major GAD, et al. A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0201410.
  44. Harvie RM, Chisholm AW, Bisanz JE, et al. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4632.
  45. Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, et al. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):183.
  46. Roman P, Estévez AF, Miras A, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. *Sci Rep*. 2018;8(1):10965.
  47. Halmos EP, Mack A, Gibson PR. Review article: emulsifiers in the food supply and implications for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(1):41-50.
  48. Nilholm C, Roth B, Ohlsson B. A Dietary Intervention with Reduction of Starch and Sucrose Leads to Reduced Gastrointestinal and Extra-Intestinal Symptoms in IBS Patients. *Nutrients*. 2019;11(7):1662.



CAPÍTULO  
**16**

## Tratamiento farmacológico del síndrome del intestino irritable

Miguel Ángel Valdovinos Díaz

### RESUMEN

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno de la interacción cerebro-intestino muy prevalente en la población general que se caracteriza por un dolor abdominal asociado con cambios en la frecuencia y apariencia de las evacuaciones. Usando la escala de Bristol, el SII puede clasificarse en varios subtipos de acuerdo a la apariencia de evacuaciones: SII con diarrea (SII-D), con estreñimiento (SII-E) o mixto. Además, los pacientes con SII experimentan distensión abdominal. Este síntoma apoya el diagnóstico de SII según los criterios de Roma IV<sup>1</sup>. El tratamiento farmacológico del SII se indica con base en el síntoma predominante. De esta manera, los fármacos se recomiendan para el manejo de la diarrea, el estreñimiento, el dolor y la distensión abdominal. En la figura 1 se muestran los fármacos disponibles o en investigación de acuerdo a estos síntomas.

**Palabras clave:** Síndrome de intestino irritable. Tratamiento. Secretagogos. Antiespasmódicos.

### FÁRMACOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON DIARREA

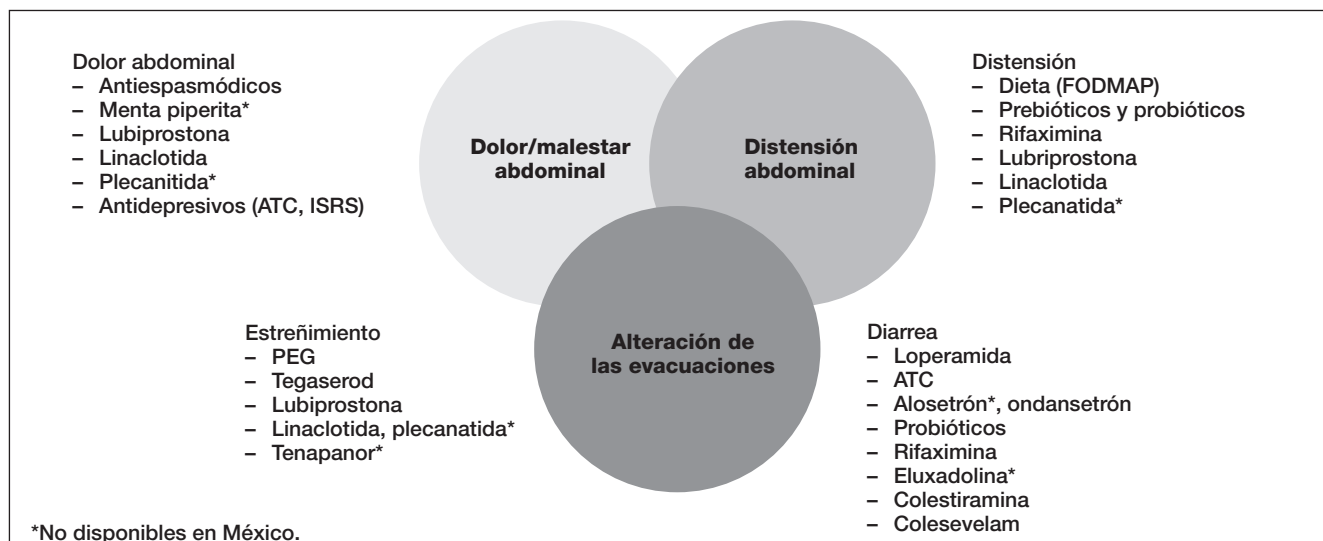
Los fármacos que se utilizan o están en investigación para el manejo del SII-D incluyen la loperamida, la rifaximina, la eluxalodina, el alosetrón y agentes secuestradores de sales biliares (colestiramina, colestipol y colesevelam) o agonistas del receptor farnesoide X (ácido obeticólico).

#### Loperamida

La loperamida, un agonista de receptores opioides  $\mu$ , disminuye la velocidad del tránsito colónico y aumenta la absorción de agua. Existen sólo dos ensayos clínicos controlados (ECC) en 42 pacientes de baja calidad<sup>2,3</sup>. Estos estudios mostraron que la loperamida mejora la consistencia y frecuencia de las evacuaciones, pero no tiene efecto sobre el dolor abdominal, la distensión o los síntomas globales. Puede causar estreñimiento y por ello se usa a dosis de 2 mg al día. A pesar de que este fármaco se utiliza frecuentemente en la práctica clínica, la evidencia muestra que no es útil en el manejo del SII.

#### Rifaximina

La rifaximina  $\alpha$  es un antibiótico oral semisintético con pobre absorción en el tubo digestivo y nulos efectos sistémicos. Ha sido aprobada para el tratamiento del SII sin estreñimiento. El grupo de estudios TARGET mostró los resultados de dos estudios con diseño idéntico, en fase III, aleatorios, doble ciego y controlados (TARGET 1 y TARGET 2)<sup>4</sup> en pacientes con SII-D tratados con rifaximina  $\alpha$  550 mg tres veces al día por 14 días. Ambos estudios mostraron que los pacientes tratados con rifaximina  $\alpha$  tuvieron un alivio global de los síntomas y de la distensión abdominal subjetiva en por lo menos dos de las primeras cuatro semanas de tratamiento. Además, estos pacientes tuvieron una mejoría del dolor abdominal y la consistencia de las evacuaciones en comparación con los que recibieron placebo. Un estudio reciente, también en fase III (TARGET 3)<sup>5</sup>, ha evaluado la eficacia del retratamiento con rifaximina  $\alpha$  versus placebo en pacientes con síntomas recurrentes de SII sin estreñimiento después de un tratamiento exitoso con este agente. Los resultados han mostrado que la rifaximina  $\alpha$  es significativamente superior al placebo a la hora de mejorar el índice compuesto de síntomas de SII, la urgencia, el dolor abdominal, la distensión subjetiva y



**Figura 1.** Tratamiento farmacológico del SII basado en los síntomas predominantes. ATC: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; PEG: polietilenglicoles no absorbibles.

la consistencia de las evacuaciones. En estos estudios se demostró también que la tasa de efectos adversos no fue diferente entre los pacientes tratados con rifaximina  $\alpha$  y aquéllos que recibieron placebo. No se informó de casos nuevos de infección por *Clostridioides difficile* en los tratados con rifaximina  $\alpha$ <sup>10</sup>.

Estos estudios controlados bien diseñados permiten concluir que la rifaximina  $\alpha$  a dosis de 550 mg tres veces al día por dos semanas es efectiva y segura en el tratamiento del SII sin estreñimiento. Los pacientes con recurrencia de los síntomas y antecedente de respuesta a un tratamiento con rifaximina  $\alpha$  pueden recibir uno, dos o hasta tres retratamientos con este antibiótico.

## Eluxadolina

Es un agonista mixto de los receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$  y un antagonista de los receptores  $\delta$ . La dosis diaria recomendada es de 100 mg 2/día. Los pacientes que toman medicación concomitante que inhibe el polipéptido hepático transportador de aniones orgánicos 1B1 o que tienen falla hepática Child A o B requieren un ajuste de dosis a 75 mg 2/día<sup>5</sup>. Dos estudios aleatorios en fase III controlados con placebo en 2,425 pacientes demostraron que la eluxadolina fue superior al placebo a las 26 semanas de tratamiento. La eluxadolina mejoró los síntomas globales e individuales (consistencia y frecuencia de las evacuaciones, dolor abdominal y distensión). Los efectos adversos más comunes fueron el estreñimiento (7.4-8.6%), la náusea (8.1%) y el dolor abdominal (5.8%). La pancreatitis y el espasmo del esfínter de Oddi ocurrieron en el 0.3 y el 0.5%,

respectivamente. Estos efectos adversos serios fueron más comunes en pacientes sin vesícula biliar. Se ha estimado que el número necesario a tratar (NNT) de eluxadolina es de 12.5 y el número necesario a dañar, de 25.2 para la dosis de 75 mg 2/día y de 23.3 para la dosis de 100 mg 2/día<sup>5</sup>. El análisis *post hoc* de los ensayos clínicos ha mostrado que aquellos pacientes que no responden en el primer mes al tratamiento con eluxadolina no responderán al tratamiento continuo por más tiempo y, por lo tanto, éste debe suspenderse<sup>6</sup>. Así mismo, los pacientes que han sido tratados previamente con loperamida y no han tenido una respuesta adecuada responderán mejor al tratamiento con eluxadolina<sup>7</sup>. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha contraindicado el uso de eluxadolina en pacientes sin vesícula biliar. La eluxadolina aún no está disponible en México.

## ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES TIPO 3 DE LA 5 HIDROXITRIPTAMINA O SEROTONINA

### Alosetrón

El alosetrón se prescribe en EE.UU. bajo restricciones de la FDA en mujeres con SII con diarrea crónica y grave y que no hayan respondido a otros tratamientos. En ECC este fármaco ha mostrado disminuir el dolor y malestar abdominal, la frecuencia de las evacuaciones y la urgencia para defecar<sup>8</sup>. Sin embargo, la dosis de 1 mg dos veces al día se ha asociado a estreñimiento y colitis isquémica<sup>9</sup>. Por ello, ahora se utilizan dosis de 0.5 mg 2/día bajo un plan de manejo de riesgo en EE.UU.<sup>10</sup>. No está disponible en México.

## Ondansetrón

Un ECC reciente ha mostrado que el ondansetrón mejora la consistencia de las heces y la frecuencia y urgencia de las evacuaciones. No se ha informado de casos de colitis isquémica<sup>11</sup>. Este agente aún no ha sido aprobado para su uso en el SII-D.

## AGENTES SECUESTRADORES DE SALES BILIARES

Estudios recientes han mostrado que un tercio de los pacientes con SII-D tienen una alteración en la excreción fecal y en la síntesis hepática de ácidos biliares. En EE.UU. el diagnóstico de malabsorción de sales biliares se establece con el uso de biomarcadores como el C4 y el factor de crecimiento de fibroblastos 19 en el suero<sup>12</sup>. En México, el diagnóstico se sugiere por una respuesta al uso de colestiramina. En ensayos abiertos, la colestiramina y el colestipol producen un alivio de la diarrea y los síntomas del SII.

El colesevelam, un nuevo agente secuestrador de sales biliares, ha mostrado mejorar la consistencia de las evacuaciones en pacientes con SII-D.

El agonista del receptor farnesoide X, el ácido obetícolico, podría ser un agente prometedor en el manejo del SII-D por su efecto inhibitorio de la producción de ácidos biliares en el hígado<sup>13</sup>.

## FÁRMACOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON ESTREÑIMIENTO

### Laxantes osmóticos

Los laxantes osmóticos como el polietilenglicol (PEG) han sido evaluados en el manejo del SII-E. En un ECC reciente el PEG con electrolitos ha demostrado ser más efectivo que el placebo en el manejo de pacientes con SII-E, incrementando significativamente el número de evacuaciones completas, la consistencia de las heces y el pujo al defecar, pero no ha modificado el dolor o el malestar abdominal<sup>13</sup>. Este tipo de laxantes no deben usarse como monoterapia en pacientes con SII-D.

### Lubiprostona

La lubiprostona es un activador de los canales de cloro de tipo 2 que aumenta la secreción de agua y cloruro de

sodio hacia la luz intestinal, ablanda las heces e incrementa el tránsito intestinal. Prácticamente no se absorbe en el tubo digestivo y, por lo tanto, tiene nulos efectos sistémicos y no tiene interacciones medicamentosas. Dos ECC con gran número de pacientes demostraron la eficacia de la lubiprostona en pacientes con SII-E comparada con el placebo. La lubiprostona produce una mejoría global, del dolor o malestar abdominal y de la distensión, y mejora el estreñimiento, la consistencia de las heces y el pujo al defecar<sup>15</sup>. El NNT es de 12.5. La lubiprostona 8 µg dos veces al día está aprobada en México en mujeres con SII-E. En un estudio a largo plazo se demostró que el efecto benéfico del fármaco se mantiene hasta al año de tratamiento<sup>16</sup>. Los efectos adversos más frecuentemente reportados con este fármaco son las náuseas y la diarrea. Las náuseas pueden disminuirse al administrar las dos dosis junto con alimentos<sup>15</sup>.

### Linaclotida

La linaclotida es un agonista de los receptores de guanilato-ciclase C del epitelio intestinal que produce la activación del regulador de la conductancia de la fibrosis quística, que da como resultado un incremento de la secreción de agua y cloro hacia la luz del intestino. Además, se ha demostrado que en animales reduce la hipersensibilidad visceral. En tres ECC la linaclotida fue significativamente superior al placebo a la hora de mejorar el dolor abdominal y el número de evacuaciones espontáneas completas en pacientes con SII-E<sup>17-19</sup>. La linaclotida está disponible en México y ha sido aprobada a dosis de 0.290 mg una vez al día en hombres y mujeres con SII-E. El efecto colateral más frecuentemente observado es la diarrea, la cual puede ser grave en el 5% de los casos.

### Plecanatida

Al igual que la linaclotida, es un agonista de la guanilato-ciclase C. En tres ECC en fase III, la plecanatida a dosis de 3 o 6 mg una vez al día mostró ser superior al placebo en pacientes con SII-E. En estos estudios aparentemente la plecanatida se asocia a menos frecuencia de diarrea como evento adverso que en los estudios con linaclotida, pero hacen falta estudios comparativos entre estos dos medicamentos<sup>20</sup>.

### Tegaserod

El tegaserod es un agonista parcial de los receptores de la 5 hidroxitriptamina o serotonina T<sub>4</sub> de serotonina. Este agente fue aprobado en 2002 para su uso en el SII-E,

ya que los diferentes ECC mostraron una mejoría global, del dolor abdominal y del estreñimiento. Sin embargo, en 2007 fue retirado del mercado por sus efectos adversos cardiovasculares. En abril de 2019 el tegaserod se aprobó nuevamente para el manejo de mujeres con SII-E menores de 65 años de edad, sin riesgo cardiovascular y sin falla renal o hepática. En México no fue retirado del mercado y solamente se restringió su uso a pacientes sin riesgo cardiovascular y menores de 65 años.

## Tenapanor

Es un inhibidor del transportador de sodio/hidrógeno gastrointestinal que ocasiona la excreción de sodio y agua hacia la luz intestinal. Recientemente, en un ECC con tenapanor a dosis de 50 mg 2/día frente a placebo por 12 semanas, se ha demostrado que el tenapanor mejora significativamente el dolor abdominal e incrementa el número de evacuaciones espontáneas completas. El efecto adverso más común fue la diarrea, que obligó a suspender el tratamiento en el 6.5% de los pacientes<sup>21</sup>.

## FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ABDOMINAL EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

### Antiespasmódicos

Los antiespasmódicos se clasifican en tres grupos principales: agentes miotrópicos, agentes neurotrópicos y antiespasmódicos combinados.

Los agentes miotrópicos incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa, que pueden ser no selectivos, como la papaverina, o selectivos de la fosfodiesterasa 4, como la drotaverina; los bloqueadores de canales de sodio, como la mebeverina; los bloqueadores de canales de calcio, que incluyen el bromuro de pinaverio u otilonio, y los agonistas de receptores de opioides, como la trimebutina. Los agentes neurotrópicos son no selectivos, como la atropina, y selectivos, como el butilbromuro de hioscina. Los antiespasmódicos combinados son los antiespasmódicos que se combinan con agentes antigás como la simeticona o enzimas como la  $\alpha$ -galactosidasa.

Sin duda son los agentes más usados para el manejo del dolor abdominal en el SII. Un metaanálisis de 23 ECC ha mostrado que ciertos antiespasmódicos, como el otilonio, la hioscina, el cimetropro, el pinaverio y la dicloamina, producen una mejoría de los síntomas del SII con un NNT de 5<sup>22</sup>. Hay menos ensayos con mebeverina, alverina y trimebutina, y, por lo tanto, existe mayor dificultad

para evaluar su eficacia. Los antiespasmódicos combinados con simeticona parecen tener un efecto adicional en el alivio de la distensión abdominal.

Con los antiespasmódicos los eventos adversos son más comunes que con el placebo. Los más comunes son: boca seca, visión borrosa y estreñimiento, sobre todo con aquéllos con efecto anticolinérgico<sup>22</sup>.

### Aceite de menta piperita

El aceite de menta piperita parece tener un efecto relajante del músculo liso y sobre la hipersensibilidad y la modulación de la sensibilidad al dolor. En cinco ECC el aceite de menta piperita fue superior al placebo con un NNT 3 para mejorar los síntomas del SII; sin embargo, existe una gran heterogeneidad en los estudios con este agente<sup>22</sup>. No está disponible en México.

### Antidepresivos y neuromoduladores del dolor

Los antidepresivos, tanto los agentes tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, han mostrado ser efectivos para mejorar el dolor abdominal en pacientes con SII. En un metaanálisis reciente el NNT ha sido de 4. Los agentes tricíclicos se recomiendan en pacientes con SII-D por su efecto anticolinérgico y los inhibidores de recaptura de serotonina, en pacientes con SII-E. Los eventos adversos son más comunes con el uso de antidepresivos que con el placebo<sup>22</sup>. Recientemente un ECC con pregabalina a dosis de 225 mg 2/día durante 12 semanas ha mostrado que este agente es superior al placebo mejorando los puntajes de severidad del SII. La visión borrosa y el mareo fueron más frecuentes con la pregabalina<sup>23</sup>.

La clasificación de estos agentes y su uso clínico en pacientes con SII se tratan extensamente en el capítulo 20.

### Otros agentes con efecto sobre el dolor abdominal

Los secretagogos como la lubiprostona, la linaclotida, la plecanitida, el tegaserod y el alosetrón han mostrado mejorar el dolor abdominal en pacientes con SII. Algunas cepas probióticas también han mostrado mejoría del dolor en estos pacientes.

Los antagonistas de los receptores de la neurocinina 2 como el ibodutant y los antagonistas de los receptores de la histamina H1 como la ebastina parecen tener un efecto periférico sobre la sensibilidad visceral y parecen agentes

prometedores en el manejo del dolor abdominal en pacientes con SII<sup>13</sup>.

## Fármacos para el manejo de la distensión abdominal en el síndrome del intestino irritable

Las modificaciones a la dieta usando dietas bajas en oligosacáridos, disacáridos, polisacáridos y polioles no absorbibles (FODMAP) o el uso de algunos prebióticos ayudan a mejorar la distensión abdominal. Los fármacos utilizados en el manejo de la distensión abdominal en el SII que han mostrado una eficacia superior al placebo incluyen la rifaximina, algunas cepas de probióticos, los antiespasmódicos y los antidepresivos y neuromoduladores. En el paciente con estreñimiento, la mejoría en la frecuencia y consistencia de las evacuaciones con el uso de laxantes osmóticos como el PEG o secretagogos como la lubiprostona o la linaclotida contribuye al alivio de la distensión abdominal.

La rifaximina a dosis de 550 mg tres veces al día por dos semanas mejora los puntajes de distensión abdominal. Los antiespasmódicos combinados con simeticona también han mostrado ser útiles en esta condición. La distensión abdominal subjetiva asociada a hipersensibilidad visceral puede responder al uso de antidepresivos.

## Probióticos

Algunas cepas probióticas como las bifidobacterias son efectivas para reducir la distensión abdominal. Un metaanálisis reciente que ha evaluado el uso de cepas probióticas únicas o en combinación ha mostrado resultados a favor de estos agentes para mejorar el dolor abdominal, la distensión y la consistencia de las evacuaciones. Aún queda por conocer cuál es el mejor probiótico (cepa única o combinada), la dosis y la duración del tratamiento<sup>24</sup>.

## CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico del SII se basa en el síntoma predominante. Por ello, es importante clasificar al SII en el subtipo con diarrea, estreñimiento o mixto. Para el dolor abdominal los antiespasmódicos y los antidepresivos y neuromoduladores son los agentes más útiles. La distensión abdominal que acompaña al SII se trata con dieta baja en FODMAP, pre o probióticos, antidepresivos y en algunos casos con rifaximina.

Nuevos fármacos están en investigación para incrementar la respuesta terapéutica en pacientes con SII.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Camilleri M. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(5):629-32.
2. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;130:81-4.
3. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome—a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;130:77-80.
4. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364:22-32.
5. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151:1113-21.
6. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadolone for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med*. 2016;374(3):242-53.
7. Lacy BE, Chey WD, Cash BD, et al. Eluxadolone efficacy in IBS-D patients who report prior loperamide use. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):924-32.
8. Lembo T, Wright RA, Bagby B, et al. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2662-70.
9. Chang L, Chey WD, Harris L, et al. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):1069-79.
10. Understanding the benefits and risks: the Lotronex REMS program prescriber education slide deck. [Internet]. Consultado el 28 de octubre de 2019. Disponible en: [https://lotronexrems.com/pdf/REMS\\_Prgm\\_Slide\\_Deck\\_FINAL\\_03232016.pdf](https://lotronexrems.com/pdf/REMS_Prgm_Slide_Deck_FINAL_03232016.pdf).
11. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*. 2014;63(10):1617-25.
12. Vijayvargiya P, Camilleri M, Shin A, et al. Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1232-9.
13. Camilleri M. Medical Therapies in the Pipeline for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13:550-2.
14. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1508-15.
15. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):329-41.
16. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(5):587-99.
17. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1702-12.
18. Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome and constipation. *Gastroenterology*. 2010;139:1877-86.
19. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1714-24.
20. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(5):735-45.
21. Chey WD, Lembo AJ, Rosenbaum DP. Efficacy of Tenapanor in Treating Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: A 12-Week, Placebo-Controlled Phase 3 Trial (T3MPO-1). *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):281-93.
22. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(Suppl 1):S2-S26; quiz S27.
23. Saito YA, Almazar AE, Tilkes KE, et al. Randomised clinical trial: pregabalin vs placebo for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(4):389-97.
24. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044-60.

## CAPÍTULO 17

# Síndrome del intestino irritable postinfección

Max Julio Schmulson Wasserman

### RESUMEN

Un grupo de pacientes desarrolla síndrome del intestino irritable (SII) posterior a una infección bacteriana, viral o parasitaria; es el llamado SII postinfección (SII-PI). Este subgrupo ha proveído un buen modelo para el estudio de la fisiopatología del SII y avanzar en su conocimiento. En el presente capítulo revisaremos los criterios diagnósticos del SII-PI según el Grupo de Trabajo del SII-PI de Roma IV; su prevalencia global, que se sitúa alrededor del 11%, pero que se ubica a la mitad en México; el diagnóstico diferencial, principalmente con el llamado síndrome de malabsorción postinfeccioso (SMA-PI) o esprúe tropical, con el que comparte la misma base fisiopatológica y pueden sobreponerse; así como el tratamiento, que es similar al del SII en general y se lleva a cabo con base en el subtipo según el hábito intestinal predominante. Finalmente, revisaremos algunos blancos terapéuticos futuros en el manejo de este subgrupo de pacientes con SII.

**Palabras clave:** Síndrome del intestino irritable postinfección. Prevalencia. Criterios diagnósticos de Roma IV. Síndrome de malabsorción postinfección. Esprúe tropical. *Campylobacter jejuni*. Norovirus. Giardias. Antitoxina B de distensión citoletal. Antivinculina.

### INTRODUCCIÓN

El SII es un trastorno crónico «funcional» caracterizado por dolor o malestar abdominal y cambios del hábito intestinal<sup>1</sup>. Se considera «funcional», contrario a «orgánico», debido a que no se puede explicar por alteraciones bioquímicas o estructurales detectables con los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad. Sin embargo, debido a las recientes evidencias de la literatura, existen diversos mecanismos asociados, por lo cual ahora los trastornos funcionales gastrointestinales se denominan trastornos de la interacción intestino-cerebro<sup>2</sup>. Se definen como un grupo de trastornos clasificados mediante síntomas gastrointestinales (criterios de Roma IV), relacionados con cualquier combinación de alteraciones de la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteraciones de la mucosa intestinal, función inmune de la misma, microbiota intestinal y/o del procesamiento a nivel del sistema nervioso central<sup>2</sup>. Específicamente en cuanto a la microbiota, al menos tres escenarios clínicos la asocian con el

SII: el desarrollo de SII de forma posterior a una infección gastrointestinal (SII-PI) en un subgrupo de pacientes; la presencia de disbiosis posterior al uso de antibióticos sistémicos y/o medicamentos como inhibidores de la bomba de protones y sobrepoblación bacteriana del intestino delgado (SIBO) –una forma cuantitativa de disbiosis–; y el tercer escenario es la mejoría de síntomas de un grupo de pacientes con el uso de antibióticos no absorbibles, específicamente la rifaximina, así como con algunos probióticos y antibióticos<sup>3</sup>. En el presente capítulo, revisaremos los aspectos epidemiológicos, el diagnóstico y el tratamiento del SII-PI.

### DEFINICIÓN

No existe una definición validada para el SII-PI, pero el Grupo de Trabajo sobre el SII-PI de la Fundación de Roma lo ha caracterizado con base en la presencia de criterios de Roma para SII con aparición *de novo*, luego de un



**Tabla 1. Criterios diagnósticos de Roma IV para el SII-PI**

- Dolor abdominal recurrente, en promedio 1 vez a la semana durante los 3 meses previos, con inicio de síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico, asociado con más de dos de los siguientes:
  - Evacuación
  - Un cambio en la frecuencia de las evacuaciones
  - Un cambio en la forma (aparición) de las evacuaciones
- Los síntomas se desarrollan inmediatamente después de la resolución de una gastroenteritis infecciosa aguda
- Gastroenteritis infecciosa aguda definida por la presencia de cultivo positivo de heces en un sujeto asintomático o por la presencia de dos o más de los siguientes síntomas agudos (cuando no esté disponible un cultivo de heces):
  - Fiebre
  - Vómito
  - Diarrea
- No debe haber tenido criterios para SII antes del episodio agudo<sup>†</sup>

\*Recordar la fecha exacta del inicio de los síntomas del SII también puede ser sugestivo de SII-PI.

<sup>†</sup>Algunos pacientes pueden presentar alteraciones en el hábito intestinal antes del inicio del episodio agudo (no asociados con la frecuencia de dolor abdominal característica del SII) y pueden ser aún definidos como SII-PI.

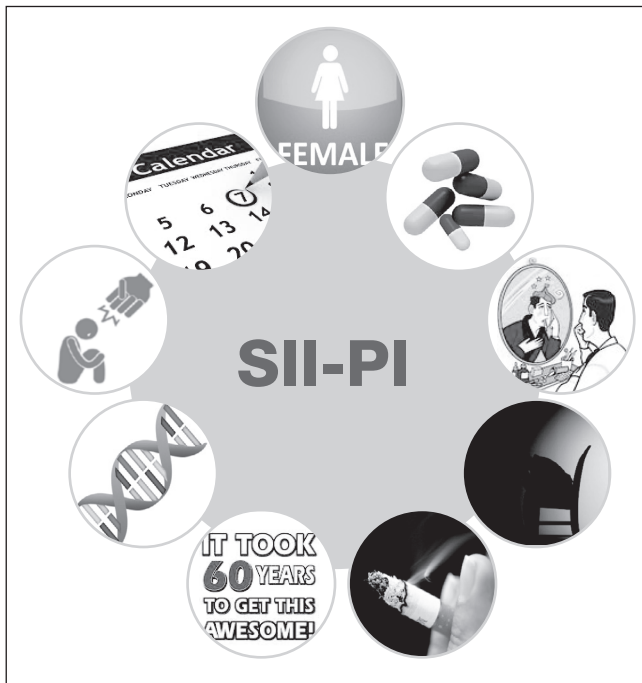
episodio agudo de gastroenteritis en individuos que no presentaban SII antes de la infección<sup>4</sup>. Los criterios diagnósticos para el SII-PI propuestos por el Grupo de Trabajo se basan en los criterios de Roma IV y no fueron parte del documento inicial de Roma IV, porque fueron preparados luego de la publicación de dicha versión de Roma (Tabla 1). Los criterios deben ser llenados al menos durante los últimos tres meses con inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico<sup>4</sup>. La gastroenteritis aguda se debe diagnosticar idealmente mediante el cultivo de heces (lo cual sólo ocasionalmente se obtiene en los pacientes en la comunidad), análisis validados de biología molecular (por ejemplo, reacción de polimerasa en cadena) o la presencia de más de dos de los siguientes síntomas: fiebre, vómito o diarrea<sup>4</sup>. Al igual que ocurre con el SII en general, el SII-PI se clasifica en SII con estreñimiento (SII-E), con diarrea (SII-D), mixto (SII-M) o no clasificable (SII-NC)<sup>4</sup>. Si bien parece que en el SII-PI predomina el subtipo SII-D y/o SII-M, puede ser de cualquiera de los subgrupos<sup>5</sup>. Además se desconoce si el SII-PI puede variar a lo largo del tiempo de un subtipo a otro, pero sí parece tener un mejor pronóstico con mayor posibilidad de resolución que el SII-no PI<sup>6</sup>.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El SII-PI ha servido como un modelo de estudio para el SII, precisamente porque se puede hacer un seguimiento de la aparición de los síntomas del SII posterior a una infección gastrointestinal, y por ende su incidencia se ha reportado en el 5-25%<sup>7-10</sup>. En cuanto a la prevalencia del SII-PI, hay diversos estudios en Norteamérica, Europa y Asia con variaciones en la frecuencia dependientes de los criterios diagnósticos utilizados y de la etiología (bacteriana, viral, protozoarios). Así, una revisión sistemática de Klem, et al., publicada en 2017, reportó una prevalencia general del

11.5% (intervalo de confianza [IC] 95%: 8.2-15.8), sin diferencias en los estudios que estimaron la prevalencia a los 3, 6, 12, 13-59 o 60 meses luego de la enteritis infecciosa<sup>11</sup>. El metaanálisis reportó una prevalencia de SII-PI a los 12 meses y posterior a este punto del 10.1% (IC 95%: 7.2-14.1) y el 14.5% (IC 95%: 7.7-25.5), respectivamente. El riesgo de desarrollar SII fue 4.2 veces más alto en pacientes con enteritis durante los 12 meses previos que en aquéllos no expuestos y 2.3 veces en pacientes con enteritis más de 12 meses antes que en los no expuestos<sup>11</sup>. Es decir, la prevalencia pareció ser más alta entre aquéllos con la enteritis más reciente, pero es posible que un sesgo de memoria en los pacientes expuestos a una enteritis infecciosa en un periodo previo mayor pueda explicar esta diferencia. Adicionalmente, entre los pacientes con enteritis por protozoarios o parasitaria, el 41.9% desarrollaron SII-PI en comparación con sólo el 13% de aquéllos con enteritis infecciosas. Sin embargo, estos datos deben ser analizados con reserva, ya que se basaron en tres estudios de un mismo grupo, en SII posterior a giardiasis, y sólo un estudio confirmó la erradicación del parásito, por lo cual podría tratarse más de casos de giardiasis persistente que de SII-PI<sup>12-14</sup>. El metaanálisis de Klem, et al. reportó que los factores de riesgo encontrados para desarrollar SII-PI fueron: sexo femenino (*odds ratio* [OR]: 2.2; IC 95%: 1.6-3.1), exposición a antibióticos (OR: 1.7; IC 95%: 1.2-2.4), ansiedad (OR: 2; IC 95%: 1.3-2.9), depresión (OR: 1.5; IC 95%: 1.2-1.9), somatización (OR: 4.1; IC 95%: 2.7-6.0), neuroticismo (OR: 3.3; IC 95%: 1.6-6.5) e indicadores clínicos de enteritis grave como diarrea prolongada por más de siete días y diarrea sanguinolenta (Fig. 1). Sin embargo, hubo heterogeneidad entre los estudios<sup>11</sup>. Es de resaltar que el metaanálisis anterior no identificó ningún estudio de África ni Latinoamérica.

Un estudio más reciente de un grupo destacado de investigadores europeos, liderados por T. Card, estudió el SII-PI en una encuesta en Internet utilizando el cuestionario de Spiller para SII-PI. Con dicho cuestionario, el SII-PI se estableció mediante la presencia de inicio súbito del SII, y en



**Figura 1.** Factores de riesgo para el SII-PI. La figura muestra los factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de SII-PI. Se muestran, desde las 12, en sentido horario, pero no en orden de importancia o frecuencia, el sexo femenino, el uso de antibióticos durante la enteritis infecciosa, la hipondriasis, la depresión, el tabaquismo, la edad mayor a los 60 años, factores genéticos (asociados con TLR4, proteínas de uniones celulares e IL-6), eventos adversos tempranos de la vida (abuso físico y sexual, abandono, separación o pérdida de un padre, entre otros) y un episodio de gastroenteritis infecciosa con una duración mayor de siete días.

este caso sí fue posterior a una enfermedad infecciosa<sup>5</sup>. El criterio de apoyo para establecer el SII-PI fue el diagnóstico de episodio infeccioso por un cultivo positivo de heces con identificación de un agente etiológico. Se solicitó a los encuestados registrar su hábito intestinal antes del episodio agudo, utilizando el módulo de Roma para SII, con el objeto de determinar si presentaban SII antes de la enteritis infecciosa<sup>5</sup>. Entre 7,811 sujetos participantes con SII-Roma III, la prevalencia de SII-PI fue del 13.1%. El 70% reportaron un inicio súbito, el 35% durante un viaje, el 49.6% la presencia de vómito en el episodio agudo, el 49.9% fiebre y el 20% disentería. En comparación con los demás sujetos con SII, el SII-PI se asoció con vivir en América del Norte y Europa del Norte, historia de histerectomía, no haber sido apendicectomizados, mayores niveles de somatización determinados mediante el *Patient Health Questionnaire* (PHQ12-SS) y la presencia de más de un excusado en la casa donde residían (factor indirecto de mejores condiciones socioeconómicas)<sup>5</sup>. Los pacientes con SII-PI reportaron mayor frecuencia de evacuaciones que aquéllos con SII-no PI. Finalmente, la tasa de resolución al año del SII-PI fue similar a la de los sujetos con SII-no PI: 19.7 versus 22.2% ( $p = 0.15$ ).

Ésta fue menor en mujeres (20.7%) que en hombres (38.8%), en aquéllos con somatización que en quienes presentaban la ausencia de este rasgo (23.0 vs. 33.2%) y entre los residentes de América del Norte y Europa del Norte que en los residentes de otras partes del mundo (21.1 vs. 33.9%) (todos:  $p \leq 0.001$ )<sup>5</sup>. Es de notar que en esta encuesta participó al menos un sujeto de otros 107 países, incluyendo México; sin embargo, el número fue muy pequeño para sacar conclusiones. De hecho, la encuesta se encontraba disponible en ocho idiomas, incluyendo español para España y México, y el autor de este capítulo tuvo la oportunidad de invitar a pacientes con SII a participar en el estudio. (Schmulson M).

En México contábamos con tres estudios (Tabla 1) que sugerían una baja prevalencia del SII-PI, de alrededor del 5%, independientemente de los criterios de Roma utilizados para diagnosticar el SII<sup>15</sup>. Más recientemente, en un estudio realizado en pacientes bien caracterizados con SII-Roma III que consultaron al Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, utilizando el mismo cuestionario de Spiller para SII-PI pero con diversas combinaciones de los criterios subrogados, encontramos una prevalencia de SII-PI que varió del 0 al 1.4 y el 5.7%<sup>16</sup> (Tabla 2). Lo anterior confirmó nuestros datos previos, que sugerían una baja prevalencia del SII-PI en el país, pero más importante es el hecho de que dicha frecuencia puede variar de acuerdo con los criterios diagnósticos utilizados<sup>15</sup>. Esto es un hallazgo relevante si se considera que la mayoría de los estudios que estudian la frecuencia del SII-PI se basan en análisis retrospectivos<sup>11</sup>.

La razón de la baja prevalencia del SII-PI en México en comparación con otros lugares del mundo se desconoce, pero nosotros hemos planteado la hipótesis de que se debe a la exposición de factores «antihigiénicos» en la infancia, tales como exposición a animales o mascotas y hacinamiento, junto con la presencia de factores de la «no desaparición microbiana» causada por una baja tasa de cesáreas, succión gástrica al nacer y mayor tiempo de lactancia materna<sup>15</sup>. Consideramos que estos factores son protectores para el desarrollo de SII-PI en etapas posteriores de la vida.

## FISIOPATOGENIA

Si bien la etiología bacteriana por *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella sp*, *Salmonella sp* e incluso *Clostridium difficile* son las más estudiadas, como se ha mencionado anteriormente, también parásitos como *Giardia* y virus como *Norovirus* se han relacionado con el SII-PI<sup>4</sup>. Los modelos con SII posterior a infecciones con *C. jejuni* han sido los más estudiados. Por ejemplo, utilizando un

modelo murino, se encontró que una infección aguda por *C. jejuni* puede desencadenar SIBO y alteraciones en las evacuaciones<sup>17</sup>. Los mecanismos por los cuales *C. jejuni* puede producir SII-PI incluyen arresto de la fase G2M de la mitosis causada por la toxina de distensión citoletal (CdT), una toxina heterotrimérica cuyo componente B es la activa y cuyos componentes A y C facilitan la entrada celular de la toxina; permeabilidad epitelial aumentada por la disminución de la resistencia transepitelial, cambios en la ocludina y alteraciones de la claudina 4; translocación bacteriana a la submucosa y reacción inflamatoria de bajo grado; y disminución de la capacidad absorbente epitelial<sup>18</sup>.

En humanos se han encontrado hallazgos similares en cuanto a SIBO posterior a una enteritis infecciosa<sup>3</sup>. Por ejemplo, en 2013 Jalanka-Touvinen, et al. analizaron lo que ocurría en la microbiota mediante análisis de microarreglos seis meses después de una enteritis por *C. jejuni* demostrada mediante cultivo. Estudiaron 11 controles, 12 pacientes que no desarrollaron un trastorno intestinal funcional PI (TIF-PI), 11 con TIF-PI, 11 con SII-PI y 12 pacientes conocidos por un SII-D<sup>19</sup>. Identificaron un índice de disbiosis microbiana con base en 27 taxones, de los cuales 15 discriminaron a los grupos de pacientes de los controles. Interesantemente, aquéllos con SII-PI fueron muy similares a los pacientes con SII-D y destacaron el aumento de *Bacteroidetes* en 6 veces y la disminución de clostridiales no cultivables en 16 veces<sup>19</sup>. La presencia de los taxones discriminantes de los grupos se correlacionó con dolor abdominal, frecuencia de evacuaciones, evacuaciones sueltas y síntomas somáticos, pero no con ansiedad y/o depresión. En otra parte del experimento, mediante reacción de polimerasa en cadena cuantitativa, utilizando primers de *Archaea*, *Bacteroides-Prevotella-Paraphyromonas*, *Ruminococcus torques* y *Collinsella aerofaciens*, se encontró un aumento significativo de metanógenos en los controles y el grupo sin TIF-PI que en los demás grupos; la abundancia se correlacionó inversamente con la frecuencia de evacuaciones<sup>19</sup>. En contraste, en el SII-D y el SII-PI se encontró un aumento significativo de *R. torques*, que se correlacionó con dolor abdominal, número de mastocitos y genes de interleucina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral<sup>19</sup>.

La disbiosis no sólo parece ser una consecuencia de la enteritis en el SII-PI, sino que además por sí sola también parece ser un factor de riesgo para desarrollar SII-PI. Así, se ha demostrado que los pacientes con eubiosis que tienen predominio de *Clostridiales* tienen mayor probabilidad de regresar a su estado de eubiosis tras una infección entérica. Sin embargo, aquéllos con disbiosis con predominio de *Bacteroidetes* posterior a la enteritis infecciosa tienen más probabilidad de mantener un estado de disbiosis a largo plazo que predispone al desarrollo de

SII-PI<sup>20</sup>. Este estado de disbiosis caracterizado por el aumento de *Bacteroidetes*, *Veillonella*, *Dialister* y *Clostridiales* no cultivables<sup>21,22</sup> produce una inflamación de bajo grado y la conversión de ácidos biliares primarios (por ejemplo, cólico y quenodesoxicólico) en secundarios (por ejemplo, deoxicólico y litocólico), que son más hidrofóbicos, producen malabsorción, daño directo a las membranas celulares, generación de especies reactivas de oxígeno con daño del ADN, apoptosis y necrosis, e incluso son tumorigénicos (factor que no ha sido estudiado en el SII-PI)<sup>23</sup>. El incremento de la permeabilidad intestinal permite el paso de microorganismos a la submucosa y, como respuesta, un cambio de la relación de los linfocitos T colaboradores 1/2; los primeros responden a patógenos intracelulares como bacterias y virus, y los segundos, a extracelulares como helmintos y parásitos<sup>24</sup>.

En México, en el primer estudio en la literatura de microbioma colónico en mestizos con SII-Roma III versus controles, hemos encontrado disbiosis en todos los niveles de la clasificación taxonómica<sup>25</sup>, al igual que se ha reportado en múltiples estudios en diversos lugares del mundo. Sin embargo, no hemos podido determinar si la microbiota difiere entre nuestros pacientes SII-PI y SII-no PI, debido a la baja prevalencia de los primeros. Para ello se requieren estudios con grandes números de pacientes, al menos 100 con SII para identificar 5 con SII-PI, de acuerdo a los resultados de nuestros estudios epidemiológicos<sup>15,16</sup>. Es de anotar que esto tampoco se ha determinado en estudios en otras regiones del mundo y es necesario hacerlo<sup>26</sup>.

## DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE POSTINFECCIÓN

El Grupo de Trabajo de Roma IV para el SII-PI ha recomendado el siguiente flujo diagnóstico para el SII-PI. Ante la persistencia de síntomas intestinales de forma posterior a una infección gastrointestinal, se deben aplicar los criterios de Roma IV para el SII, excluir síntomas de alarma, revisar los cultivos de heces si están disponibles y realizar exámenes diagnósticos limitados como biometría hemática y proteína C reactiva<sup>4</sup>. Si el paciente cumple los criterios del SII, se le diagnostica SII-PI y debe ser clasificado con base en la consistencia de las evacuaciones como sigue: predominio de diarrea (SII-D), predominio de estreñimiento (SII-E), mixtos (SII-M), alternancia entre diarrea y estreñimiento o pacientes que no pueden clasificarse en ninguno de los anteriores y se denominan no clasificables (SII-NC)<sup>27</sup>. Esta división depende del umbral del 25% en la consistencia de las evacuaciones según la escala de Bristol durante los días que los pacientes presentan evacuaciones anormales<sup>27,28</sup>. Los pacientes con

síntomas graves, pérdida de peso, anormalidades en el examen físico o exámenes de laboratorio y/o gabinete deben ser evaluados para descartar causas de persistencia de síntomas o malabsorción: enfermedad celíaca, esprúe tropical, parasitosis persistente (por ejemplo, *Giardia*), colitis microscópica o enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Si se excluyen estas enfermedades, podemos confirmar con certeza SII-PI<sup>4</sup>.

### **BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS: ANTITOXINA B DE DISTENSIÓN CITOLETAL Y ANTIVINCULINA**

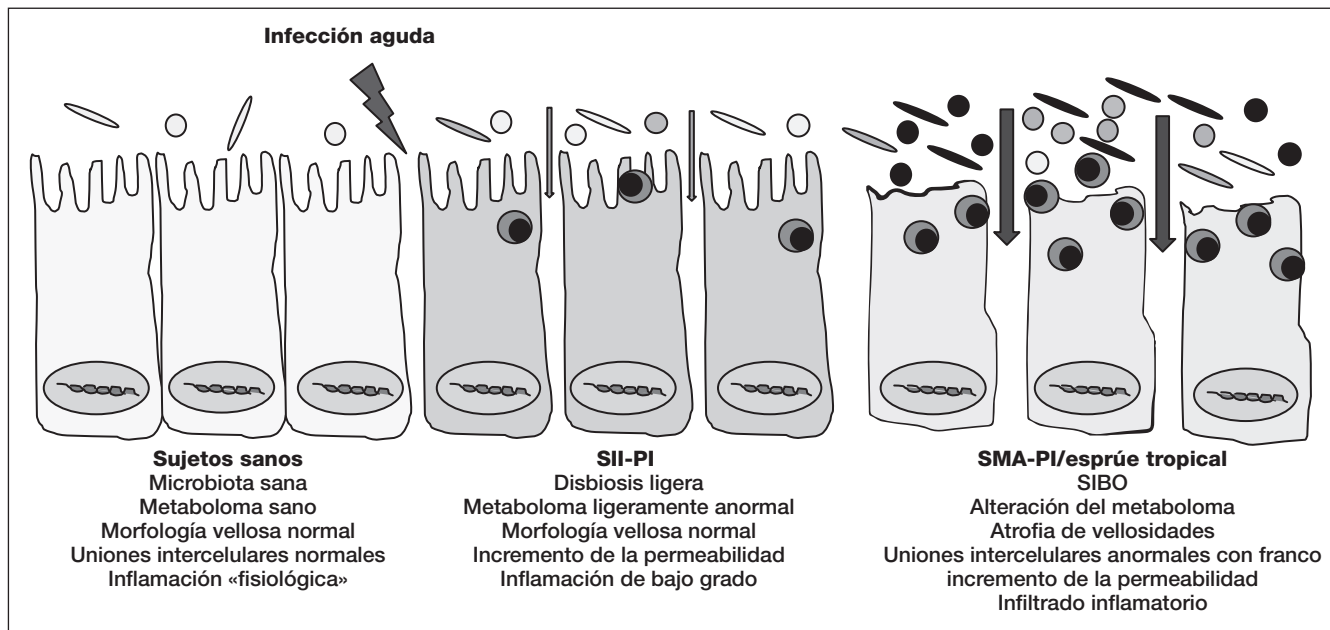
Los biomarcadores son indicadores de un estado fisiológico o patológico que puede ser valorado y/o medido de manera objetiva. Lo ideal es que tengan alta sensibilidad y especificidad<sup>29</sup>. Actualmente se llevan a cabo múltiples investigaciones para identificar biomarcadores diagnósticos de inclusión (es decir, para confirmar la presencia de SII), en contraste con los biomarcadores de exclusión, que se utilizan para descartar otras enfermedades como la EII y/o la enfermedad de Crohn (EC), que pueden manifestarse con síntomas similares al SII<sup>30,31</sup>. Lo nuevo en este aspecto es la validación de anti-CdtB y antivinculina para el diagnóstico del SII-D y el SII-M<sup>31</sup>. Estos biomarcadores surgen del conocimiento de que bacterias como *C. jejuni*, *Salmonella* spp, *E. coli* y *Shigella*, que han sido relacionadas con el SII-PI, portan la Cdt, cuya subunidad activa es la fracción B (CdtB) como se mencionó previamente<sup>31</sup>. En un modelo validado de ratas con SII-*like* posterior a infección por *C. jejuni*, se observó una reducción significativa en las células intersticiales de Cajal (CIC) y la presencia de reacción cruzada del anti-CdtB contra la vinculina, una proteína presente en las CIC y en células mientéricas<sup>32</sup>. La vinculina está relacionada además con la fijación de los filamentos de actina con cadherina, necesaria para la contracción adecuada del músculo liso intestinal y, por ende, una motilidad normal<sup>33</sup>. En estos animales se desarrolló SIBO en probable relación con una reducción de la motilidad intestinal por una disminución de la vinculina y las CIC<sup>33,34</sup>. Los niveles circulantes de anti-CdtB/antivinculina en pacientes con SII-Roma III, comparados con pacientes con EII, EC y controles sanos, demostraron que discriminaban al SII de la EII con una sensibilidad del 83.8% y una especificidad del 91.6%<sup>31</sup>. Con la presencia de cualquiera de los dos marcadores se confirma el diagnóstico de SII-D<sup>31</sup>. En nuestra experiencia clínica en México hemos observado que dichos anticuerpos se presentan sólo en pacientes con diarrea asociada al SII con una frecuencia del 59%<sup>35</sup>. Interesantemente, no sólo encontramos positividad de estos biomarcadores en

tres cuartas partes de nuestros pacientes con SII-PI, sino además en casi la mitad de los pacientes con SII-no PI, lo cual debe ser aclarado en estudios posteriores. Este último hallazgo puede significar que los pacientes con SII-no PI no recuerden el antecedente de infección entérica como desencadenante del SII, o que los anticuerpos están presentes en respuesta a la disbiosis, o simplemente que se trata de un subgrupo con autoinmunidad como causa del SII<sup>36</sup>. Por otra parte, en un modelo económico utilizando dichos biomarcadores como primera línea en el estudio diagnóstico de pacientes con SII-D, el ahorro económico en la práctica privada es del 16% y hasta del 25% en los hospitales públicos<sup>37</sup>. Por otra parte, en conjunto con otros investigadores, en México hemos encontrado que la presencia de cualquiera de estos anticuerpos un predictor de respuesta al tratamiento con rifaximina en los pacientes con SII en general, pero no sabemos si pueden predecir la respuesta terapéutica específicamente en el SII-PI<sup>38</sup>. Es de anotar que recientemente se ha validado una segunda generación de estos anticuerpos con estabilización de los epítopes (estructura tridimensional de un antígeno que hace contacto con el anticuerpo), los cuales, al parecer, se desdoblaban y destruían con la exposición al calor, cambios de pH o ruptura de los puentes, disminuyendo la antigenicidad y la fijación por los anticuerpos que reconocían estos epítopes<sup>39</sup>. Con esta segunda generación se ha incrementado la especificidad sobre todo de la antivinculina.

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE POSTINFECCIOSO Y SÍNDROME DE MALABSORCIÓN POSTINFECCIOSO/ESPRÚE TROPICAL**

En nuestro medio, un diagnóstico diferencial del SII-PI que nos concierne es el SMA-PI o esprúe tropical. Estudios en México y en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán han reportado una frecuencia de esprúe tropical del 14 al 22% en pacientes con diarrea crónica<sup>40</sup>. (Uscanga-Domínguez L, Comunicación personal 2019). Ambos trastornos son muy similares, como explicaremos a continuación. Tras una gastroenteritis infecciosa, el 80-90% de los pacientes se recuperan completamente, pero el 10-20% desarrollan síntomas de disfunción intestinal. En estos pacientes, como se ha mencionado anteriormente, debemos aplicar los criterios de Roma IV para el SII, descartar signos de alarma y realizar investigaciones diagnósticas limitadas<sup>41</sup>. Para el diagnóstico diferencial de SMA-PI, se recomiendan pruebas de malabsorción como xilosa en orina, grasa fecal,





**Figura 2.** Fisiopatología del SII-PI y el SMA-PI. Se muestran los cambios en el epitelio intestinal en sujetos sanos (a la izquierda), pacientes con SII-PI (en el centro) y pacientes con SMA-PI/esprúe tropical (a la derecha). El SII-PI y el SMA-PI son muy similares, excepto que el último presenta mayor disbiosis hasta llegar a SIBO, infiltrado inflamatorio franco, atrofia de vellosidades y mayor permeabilidad epitelial (mayor espesor de las flechas) (adaptado de Ghoshal<sup>41</sup>, con autorización de Permyer).

vitamina B<sub>12</sub> y folatos en suero, y en nuestro medio carotenos en sangre y, finalmente, una biopsia del duodeno para descartar daño estructural. Ante la presencia positiva de cualquiera de estas pruebas, debemos excluir otras causas de malabsorción como EC y si no, tratar como SMA-PI/esprúe tropical<sup>41</sup>. En México generalmente utilizamos tetraciclina con ácido fólico por seis meses; y una respuesta persistente confirma el diagnóstico. Si las pruebas de malabsorción son negativas, estamos ante la presencia de un caso de SII-PI<sup>41</sup>. Sin embargo, hay que considerar que en Bangladesh el 9% de los pacientes con SII-PI según los criterios de Roma también presentan SMA-PI/esprúe tropical, por lo cual ambos trastornos pueden sobreponerse<sup>42</sup>. En la experiencia personal del autor, en México también hemos encontrado la sobreposición de SII-PI con esprúe tropical e incluso el desarrollo de SII-PI posterior a esprúe tropical.

La fisiopatología de ambos trastornos también es muy similar. Los dos cursan con SIBO > 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonias (UFC) de bacterias/ml en aspirado del intestino delgado (< 10<sup>5</sup> pero > 10<sup>3</sup> de UFC se considera SIBO de bajo grado), anormalidades del metaboloma intestinal, permeabilidad intestinal aumentada, anomalía histológica del intestino delgado, atrofia de las vellosidades, activación inmune en respuesta al agente infeccioso y desregulación neurohumoral<sup>41</sup>. En el esprúe tropical se ha propuesto una alteración de la motilidad por el freno ileal desencadenado por la malabsorción de

grasas, que a su vez está mediada por el péptido YY, la neurotensina y el péptido glucagón-like<sup>43</sup>. Además, la alteración de la motilidad intestinal produce estasis bacteriana y SIBO, convirtiéndose en un círculo vicioso (Fig. 2).

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE POSTINFECCIÓN

Hasta el momento no existen ensayos específicos de tratamientos para el SII-PI y, se considera que el tratamiento es similar al del SII en general, con terapias dirigidas hacia el subtipo predominante<sup>44,45</sup>. Por lo anterior, el Grupo de Trabajo sobre el SII-PI de la Fundación de Roma llevó a cabo un consenso Delphi con recomendaciones sobre el manejo de los pacientes con SII-PI<sup>4</sup> (Tabla 2).

Inicialmente se indican modificaciones dietéticas y cambios en el estilo de vida, con reevaluación en 4-8 semanas y, si hay buena respuesta, seguimiento del paciente; posteriormente, una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y/o polioles fermentables (FODMAP), y si el paciente responde, entonces seguimiento. Si el paciente no tiene una respuesta satisfactoria, entonces se pasa a tratamiento farmacológico y psicológico<sup>4</sup>. En el SII-D, para el manejo de las alteraciones del hábito intestinal, se indican fijadores de ácidos biliares, loperamida, ondansetrón, ramosetrón o eluxadolina (estos dos últimos no están disponibles en México). Para el dolor abdominal,

**Tabla 2. Tratamiento del SII-PI con base en el consenso Delphi del Grupo de Trabajo sobre el SII-PI de la Fundación de Roma**

Enunciados	Fuerza de la recomendación/calidad de la evidencia
Educación del paciente sobre la relación de la infección con el desarrollo subsecuente del SII	Fuerte/moderada
Brindar apoyo y soporte, confort sobre la mejoría del SII-PI, en especial de origen viral, y la resolución a lo largo del tiempo	Moderada/moderada
No existen tratamientos específicos para el SII-PI, y debe ser dirigido al subtipo predominante: SII-D, SII-M y, en menor frecuencia, SII-E	Moderada/moderada

**Tabla 3. Prevalencia en México del SII-PI según diversos criterios subrogados y de acuerdo con diferentes criterios diagnósticos de Roma**

Año, autor, revista	Pacientes (n)	Criterios Dx	Criterios Dx para SII-PI	Frecuencia (%)
2003, Ortiz O, et al., Rev Gastroenterol Mex	78	Roma I	¿Ha tenido algún episodio de gastroenteritis que le haya desencadenado su problema del abdomen, el estómago, la panza o los intestinos?	5.8
2013, Rodríguez-Fandiño OA, et al., Neurogastro Motil	21	Roma II	Criterios de SII-PI de Spiller	4.8
2018, Rivera-Lechuga D, Schmulson M, comunicación personal	66	Roma III	Criterios de SII-PI de Spiller	4.5
2019, Rivera-Lechuga D, et al., Rev Esp Enf Dig	70	Roma III	C1: $\geq 2$ Aparición súbita: inicio durante un viaje; o enfermedad inicial caracterizada por fiebre, vómito, diarrea con sangre, cultivo de heces positivo C2: Aparición súbita + $> 2$ de fiebre, diarrea, vómito, sangrado rectal C3: Aparición súbita + enteritis infecciosa (evidencias de apoyo: cultivo de heces positivo) o enfermedad aguda $\geq 2$ de fiebre, vómito, diarrea, sangrado rectal, inicio durante un viaje	C1: 5.7 C2: 0 C3: 1.4

antiespasmódicos, antidepresivos tricíclicos o terapia psicológica, y para el manejo de la distensión abdominal, probióticos y rifaximina. En el SII-E se recomienda fibra hidrosoluble, laxantes osmóticos, lubiprostona o linaclotida para el manejo de las alteraciones del hábito intestinal; antiespasmódicos, linaclotida, inhibidores de la recaptura de serotonina y psicoterapia para el dolor abdominal; y mejorar los cambios del hábito intestinal, probióticos o rifaximina, para la distensión abdominal<sup>4</sup>. En el SII-M, se recomienda suspender los laxantes o antidiarreicos y tratamientos similares a los del SII-D o el SII-E<sup>4</sup>.

En cuanto a otros tratamientos como el trasplante de microbiota fecal, Aroniadis, et al. no encontraron diferencias sobre la severidad de los síntomas del SII luego del trasplante con cápsulas orales, pero reportaron una tendencia a la mejoría de los síntomas en pacientes con SII-PI<sup>46,47</sup>. Se requieren mayores estudios para determinar si esta opción puede ser efectiva en el SII-PI.

Existen potenciales blancos terapéuticos que deben ser evaluados en el futuro. Por ejemplo, considerando que el SII-PI produce una inflamación de bajo grado, parece importante modular la respuesta inmune. En esta línea, el receptor de tipo Toll (TLR) juega un papel

importante en la respuesta proinflamatoria a través de su interacción con patrones moleculares asociados a patógenos<sup>48,49</sup>. Los TLR2 y TLR4 han sido los más investigados en la respuesta innata. Los TLR2 generalmente reconocen grampositivos y micobacterias, mientras que los TLR4 reconocen principalmente ligandos de bacterias gramnegativas como lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, lipoglucanos y endotoxinas. Los LPS, por ejemplo, estimulan la secreción de citocinas proinflamatorias. En el SII-M se ha observado una sobreexpresión de TLR2, TLR4 y liberación de citocinas en la mucosa colónica que se correlaciona con los síntomas del SII. Además, la interacción de LPS bacterianos y neuronas entéricas parece incrementar la sobrevida de estas neuronas en ratas-*knockout* para TLR4, y la posterior activación de los TLR4. Por lo anterior, la modulación de los TLRs podría mejorar los síntomas del SII-D o el SII-E<sup>50</sup>.

Así mismo, la expresión intestinal de la proteína de choque térmico HSP70 se incrementó ante la terapia térmica en ratones y hubo una mejoría de los síntomas del SII-PI *like*. Además, la preinducción con HSP70 promovió la proliferación de células T  $\gamma\delta$ , inhibiendo su apoptosis, y estimuló a estas células para secretar IL-17 en vez de



interferón  $\gamma$ . Mediante estos mecanismos podrían ejercer un factor protector *in vivo* y, por consiguiente, ser un potencial blanco terapéutico<sup>51</sup>.

En otro modelo murino PI con *Trichinella spiralis*, el tratamiento con el probiótico *Lactobacillus paracasei* NCC2461 normalizó la actividad muscular y el metabolismo energético que se encontraba alterado por la disminución de la glucogénesis y la elevación de la ruptura de lípidos. Además se observaron cambios en los niveles plasmáticos de metabolitos como la glutamina, la lisina y la metionina que pueden regular la respuesta inmune<sup>52</sup>.

## CONCLUSIONES

El SII-PI se diagnostica con base en la presencia de criterios de Roma IV para el SII *de novo*, luego de un episodio agudo de gastroenteritis en individuos que no presentaban SII antes de la infección. Al igual que el SII en general, el SII-PI se clasifica, con base en el hábito intestinal predominante, en SII-D, SII-E, SII-M y SII-NC. Si bien las causas más frecuentemente estudiadas para el SII-PI son las bacterianas y entre ellas la causada por *C. jejuni*, puede desencadenarse de forma posterior a infecciones virales o parasitarias. La prevalencia global del SII-PI es de alrededor del 11%, aunque en México parece ser menor que en otros lugares del mundo (alrededor del 5%) (Tabla 3). Esta baja prevalencia puede estar relacionada con la exposición a factores «antihigiénicos» y la «no desaparición microbiana», lo cual protegería del desarrollo del SII en la vida adulta. Derivado del modelo del SII-PI, se ha desarrollado el primer biomarcador diagnóstico para SII, los anticuerpos anti-CdtB y antivinculina, que sirven para confirmar el diagnóstico de SII basado en criterios clínicos y sugieren la presencia de SII-PI; sin embargo, este concepto es aún controversial. Es importante hacer un diagnóstico diferencial entre el SII-PI y el SMA-PI/esprúe tropical, ya que tienen una base fisiopatológica similar y pueden sobreponerse. Finalmente, no existe un tratamiento específico para el SII-PI, que es similar al del SII en general.

## BIBLIOGRAFÍA

- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. [Epub ahead of print].
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257-61.
- Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sanchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79:96-134.
- Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156:46-58.e7.
- Card T, Enck P, Barbara G, et al. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:1245-53.
- Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*. 2010;59:605-11.
- Parida PK, Mishra D, Pati GK, et al. A prospective study on incidence, risk factors, and validation of a risk score for post-infection irritable bowel syndrome in coastal eastern India. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38:134-42.
- Lowe B, Lohse A, Andresen V, et al. The Development of Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Community-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1320-9.
- Andresen V, Lowe B, Broicher W, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) after infection with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O104:H4: A cohort study with prospective follow-up. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:121-31.
- Schwille-Kiuntke J, Mazurak N, Enck P. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1029-37.
- Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1042-1054.e1.
- Hanevik K, Dizdar V, Langeland N, et al. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:27.
- Hanevik K, Wensaas KA, Rortveit G, et al. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 6 years after giardia infection: a controlled prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1394-400.
- Wensaas KA, Langeland N, Hanevik K, et al. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study. *Gut*. 2012; 61:214-9.
- Schmulson M. Is Post Infection-Irritable Bowel Syndrome Less Frequent in Mexico? *Am J Gastroenterol*. 2019;114:846-8.
- Rivera-Lechuga D, Santana-Vargas D, Escamilla-Diego E, et al. A low frequency of post infection-IBS in patients attended in a tertiary referral center in Mexico. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111:914-20.
- Pimentel M, Chatterjee S, Chang C, et al. A new rat model links two contemporary theories in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2008;53:982-9.
- Grover M, Camilleri M, Smith K, et al. On the fiftieth anniversary. Postinfectious irritable bowel syndrome: mechanisms related to pathogens. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:156-67.
- Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014;63:1737-45.
- Dicksved J, Ellstrom P, Engstrand L, et al. Susceptibility to *Campylobacter* infection is associated with the species composition of the human fecal microbiota. *mBio*. 2014;5:e01212-14.
- Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61: 997-1006.
- Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1792-801.
- Schmidt SR, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. The Role of the Vitamin D Receptor in Bile Acid Homeostasis. En: *United States. Feldman D, Wesley Pike J, Adams JS, eds. Vitamin D. Vol. 1. Elsevier Inc; 2011. p. 763-7.*
- Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:91.
- Arredondo-Hernández R, Schmulson M, Orduña P, et al. Mucosal Microbiome Profiles Polygenic Irritable Bowel Syndrome in Mestizo Individuals. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:In press.
- Schmulson M, Chey WD. Abnormal immune regulation and low-grade inflammation in IBS: does one size fit all? *Am J Gastroenterol*. 2012;107:273-5.
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016. [Epub ahead of print].
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:151-63.
- Fathi E, Mesbah-Namin SA, Farahzadi R. Biomarkers in medicine: An overview. *Br J Med Med Res*. 2014;4:1701-18.
- Talley NJ, Holtmann GJ, Jones M, et al. Zonulin in serum as a biomarker fails to identify the IBS, functional dyspepsia and non-coeliac wheat sensitivity. *Gut*. 2019. [Epub ahead of print].

31. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One*. 2015;10:e0126438.
32. Pokkunuri V, Pimentel M, Morales W, et al. Role of Cytolethal Distending Toxin in Altered Stool Form and Bowel Phenotypes in a Rat Model of Post-infectious Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18:434-42.
33. Pimentel M, Morales W, Pokkunuri V, et al. Autoimmunity Links Vinculin to the Pathophysiology of Chronic Functional Bowel Changes Following *Campylobacter jejuni* Infection in a Rat Model. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1195-205.
34. Rezaie A, Pimentel M, Cohen E. Autoimmunity as a Potential Cause of Post-Infectious Gut Dysmotility: A Longitudinal Observation. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:656-7.
35. Schmulson M, Balbuena R, Corona de Law C. Clinical experience with the use of anti-CdtB and anti-vinculin antibodies in patients with diarrhea in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:236-9.
36. Sanson-Riofrío LS, González-Huitrón A, Turrent-Carriles A, et al. Síndrome de intestino irritable y autoinmunidad. *Neurogastro LATAM Rev*. 2017;1:127-43.
37. Schmulson M, Castillo Barrada M, Pimentel M, et al. Impact of a novel IBS diagnostic blood panel for Mexico: Cost implications to the mexican private practice for diarrhea predominant irritable bowel síndrome (IBS-D). *Value Health*. 2015;18:A350.
38. Valdovinos-Díaz MA, Schmulson M, Remes-Troche JM, et al. Los anticuerpos anti-CdtB y antivinculina son específicos para confirmar el diagnóstico de síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D) y mixto (SII-M) y predicen la respuesta favorable a rifaximina en pacientes mexicanos. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(Suppl 2):883.
39. Morales W, Rezaie A, Barlow G, et al. Second-Generation Biomarker Testing for Irritable Bowel Syndrome Using Plasma Anti-CdtB and Anti-Vinculin Levels. *Dig Dis Sci*. 2019;64:3115-21.
40. Páez-Rodríguez O, Robles-Oíaz G, Uscanga L, et al. Sprue tropical: causa frecuente de esteatorrea en México. *Med Int Mex*. 1986;2:26-8.
41. Ghoshal UC. Post-infection irritable bowel syndrome or tropical sprue: A paradigm shift. *NeuroGastroLatam Rev*. 2018;2:37-46.
42. Rahman MM, Ghoshal UC, Sultana S, et al. Long-Term Gastrointestinal Consequences are Frequent Following Sporadic Acute Infectious Diarrhea in a Tropical Country: A Prospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1363-75.
43. Ghoshal UC, Kumar S, Misra A, et al. Pathogenesis of tropical sprue: a pilot study of antroduodenal manometry, duodenocaecal transit time & fat-induced ileal brake. *Indian J Med Res*. 2013;137:63-72.
44. Contributions from Azpiroz F, Chang L, Chey WD, Drossman DA, Kellow JE, Schmulson MJ, Simrén M, Spiller R, Tack J, Whitehead W.
45. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1-18.
46. Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fecal microbiota transplantation capsules (FMTc) for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). *Gastroenterology*. 2018;154(Suppl 1):S154.
47. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, et al. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2019;7:1033-41.
48. Rodríguez-Fandino O, Hernández-Ruiz J, Schmulson M. From cytokines to toll-like receptors and beyond - current knowledge and future research needs in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16:363-73.
49. Rodríguez-Fandino O, Hernández-Ruiz J, López-Vidal Y, et al. Intestinal recruiting and activation profiles in peripheral blood mononuclear cells in response to pathogen-associated molecular patterns stimulation in patients with IBS. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:872-e699.
50. Nam Y, Min YS, Sohn UD. Recent advances in pharmacological research on the management of irritable bowel syndrome. *Arch Pharm Res*. 2018;41:955-66.
51. He Z, Sun X, Ma Z, et al. Heat shock protein 70 protects mouse against post-infection irritable bowel syndrome via up-regulating intestinal gammadelta T cell's Th17 response. *Cell Biosci*. 2018;8:38.
52. Martin FP, Verdu EF, Wang Y, et al. Transgenomic metabolic interactions in a mouse disease model: interactions of *Trichinella spiralis* infection with dietary *Lactobacillus paracasei* supplementation. *J Proteome Res*. 2006;5:2185-93.

## CAPÍTULO 18

# Comorbilidad extraintestinal y psiquiátrica en el síndrome del intestino irritable

Luis Raúl Valdovinos García y Nashla Hamdan Pérez

### RESUMEN

El síndrome del intestino irritable (SII) es una enfermedad que se diagnostica con base en la presencia de síntomas y la evolución de éstos. Los criterios diagnósticos se describen en el consenso de Roma IV. Es importante resaltar que los pacientes deben presentar síntomas con relaciones específicas en la ausencia de datos de alarma (pérdida de peso, masa palpable, síntomas nocturnos, hemorragia del tubo digestivo, inicio de síntomas en mayores de 50 años). Hasta el momento no se cuenta con un biomarcador para el diagnóstico del SII. En cuanto a las manifestaciones extraintestinales y psiquiátricas, se trata de síndromes diagnosticados con base en criterios sintomáticos y sin contar con un biomarcador para el diagnóstico, al igual que el SII. Las manifestaciones extraintestinales son síndromes dolorosos manifestados en diversas regiones del cuerpo y la mayoría mejoran con las mismas maniobras terapéuticas que se aplican al SII. Las comorbilidades psiquiátricas que se presentan en al menos la mitad de los pacientes con SII empeoran los síntomas tanto intestinales como extraintestinales. Por esas razones debemos identificar el diagnóstico y tratar estas comorbilidades.

**Palabras clave:** Síndrome del intestino irritable. Comorbilidad. Extraintestinales. Psiquiátrica.

### INTRODUCCIÓN

La clasificación y el estudio de los trastornos funcionales digestivos fueron iniciados en la década de 1980 por el doctor Aldo Torsoli en Italia. Desde entonces se han realizado múltiples modificaciones para la clasificación y diagnóstico de los trastornos funcionales digestivos, siempre con base en la identificación de los síntomas predominantes presentados por los pacientes<sup>1</sup>.

La prevalencia reportada a nivel mundial del SII es del 11.2%, con una mayor frecuencia en las mujeres. Típicamente los pacientes con SII son jóvenes, menores de 50 años<sup>2</sup>. En población mexicana el estudio SIGAME 2 reportó una prevalencia del 26.7%, con un predominio en las mujeres del 79%<sup>3</sup>.

De acuerdo al consenso de Roma IV<sup>4</sup>, el SII se define como un dolor abdominal recurrente asociado con la defecación o cambios en el hábito intestinal. El diagnóstico del SII es clínico, se deben cumplir con los criterios diagnósticos establecidos en Roma IV<sup>4</sup> en ausencia de datos de

alarma, los criterios marcan; dolor abdominal en promedio un día a la semana en los últimos tres meses que cumple dos o más de las siguientes características: asociado con la defecación, asociado con cambios en la frecuencia de las evacuaciones, asociado con cambios en la forma de las evacuaciones; este último punto puede ser evaluado mediante la escala de Bristol<sup>5</sup>. Los criterios deben estar presentes en los últimos tres meses y el inicio de los síntomas debe hallarse dentro de los últimos seis meses<sup>4</sup>. Además, se puede subclasificar con finalidad terapéutica, de acuerdo con el hábito intestinal, en estreñimiento (> 25% de las evacuaciones con estreñimiento, Bristol 1-2), diarrea (> 25% de las evacuaciones con diarrea, Bristol 6-7), mixto (> 25% de las evacuaciones con estreñimiento más > 25% de las evacuaciones con diarrea) y no clasificable (cuando no cumple criterios de ninguno de los anteriores). Además del dolor, los pacientes pueden presentar distensión objetiva (real) o subjetiva (sensación de distensión)<sup>4</sup>.

Con frecuencia los pacientes con SII presentan superposición con otros trastornos funcionales digestivos

**Tabla 1. Comorbilidad extraintestinal en el SII<sup>6</sup>**

Comorbilidad extraintestinal	Frecuencia	OR
Cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa	7-48%	3.6
Dolor lumbar y piso pélvico	24%	2.7
Prostatitis crónica y síndromes de prostáticos	38%	2.6
Fibromialgia	32-77%	2.4
Cefalea y migraña	23-45%	2.4
Síndrome de fatiga crónica	14%	2.3
Alteraciones del sueño	33%	2.0
Trastornos de la articulación temporomandibular	16-64%	1.8
Disfunción sexual	24-83%	1

como pirosis funcional (síntomas esofágicos) y dispepsia funcional (síntomas gástricos). Estas asociaciones no se limitan a los trastornos funcionales digestivos: se ha reportado la asociación del SII con enfermedades como cistitis intersticial, dolor lumbar y piso pélvico, síndromes prostáticos, fibromialgia, cefalea y migraña, síndrome de fatiga crónica, alteraciones del sueño, trastornos de la articulación temporomandibular, disfunción sexual y otras menos frecuentes. Todas estas enfermedades tienen en común con el SII que el diagnóstico se basa en un conjunto de síntomas referidos por el paciente, además de cumplir con criterios diagnósticos establecidos por consensos. Tanto para las comorbilidades extraintestinales como para el SII carecemos de un biomarcador clínico que nos ayude a identificar y diagnosticar estas enfermedades; la frecuencia de asociación de estas enfermedades y el SII se describe en la tabla 1.

El marcador fisiopatológico del SII es un bajo umbral al dolor visceral o, como mejor se conoce, hipersensibilidad visceral. Algunas de las comorbilidades extraintestinales que se observan con mayor frecuencia en el SII son las manifestaciones vesicales, pélvicas y prostáticas, y comparten el mecanismo fisiopatológico con una disminución del umbral al dolor o hipersensibilidad visceral<sup>7</sup>.

Además de las manifestaciones viscerales nos encontramos con manifestaciones musculoesqueléticas como fibromialgia, dolor lumbar, cefalea, fatiga crónica, que también se ha asociado a una hipersensibilidad o regulación alterada al dolor somático<sup>7</sup>.

Respecto a las comorbilidades psiquiátricas, se ha descrito una mayor prevalencia de ansiedad/pánico, estrés postraumático, depresión, abuso de sustancias y trastorno de síntomas somáticos; su frecuencia se describe en la tabla 2. Se ha descrito que en los pacientes que presentan comorbilidad psiquiátrica y SII los síntomas intestinales y extraintestinales son más graves y difíciles de controlar<sup>8</sup>.

**Tabla 2. Comorbilidad psiquiátrica en el SII<sup>9-12</sup>**

Comorbilidad psiquiátrica	Frecuencia	OR
Ansiedad y pánico	38.6%	2.8
Estrés postraumático	37%	2.8
Depresión	38.6%	2.7
Abuso de sustancias	41.9%	2.1
Trastorno de síntomas somáticos	48%	

Es importante tener en cuenta todas las comorbilidades en los pacientes con SII, con la finalidad de identificarlas y dar un manejo integral. Todas estas manifestaciones extraintestinales y psiquiátricas tienen en común que son más frecuentes en las mujeres, y los síntomas tienden a exacerbarse con episodios de estrés emocional. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos en todas estas comorbilidades se encuentran la hipersensibilidad visceral, la desregulación del sistema nervioso autónomo, alteraciones en los neurotransmisores del dolor (como la serotonina y la sustancia P), la activación sostenida del sistema inmune y de otros factores, incluidos los psicológicos, o la sobrepoblación microbiana<sup>6</sup>.

## COMORBILIDAD EXTRAINTESTINAL

Las manifestaciones extraintestinales en pacientes con SII pueden clasificarse en dos categorías: síntomas relacionados con enfermedades asociadas como fibromialgia y/o síntomas que no pueden explicarse sobre la base de una condición médica coexistente como la cefalea. En el último grupo, la disfunción sexual, los síntomas urinarios y los trastornos del sueño son particularmente prominentes en las mujeres<sup>7</sup>.

### Cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa

Se caracteriza por la presencia de dolor vesical, en ausencia de una etología identificable. Los pacientes refieren una molestia atribuible a la vejiga, así como un aumento del dolor con el llenado vesical y una disminución con el vaciamiento vesical. Los síntomas más frecuentes son: urgencia urinaria, polaquiuria, nicturia y disuria<sup>13</sup>. Algunos pacientes presentan los síntomas sin evento detonante alguno, otros empiezan el cuadro comienzan el cuadro de dolor después de una infección de las vías urinarias o procedimientos quirúrgicos. Una minoría tiene dolor a la palpación vesical en la exploración física. Se debe realizar una adecuada historia clínica para descartar

otras etiologías pélvicas. En el examen general de orina puede existir hematuria o leucocituria microscópica. No se requiere una cistoscopia para el diagnóstico, pero en algunos casos es necesaria para descartar otras etiologías.

Esta enfermedad se ha asociado con otras enfermedades como fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y cefalea, al igual que el SII. Es una condición con un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes. La cistitis intersticial es más común en las mujeres, con una prevalencia de 197 casos cada 100,000 mujeres frente a 41 cada 100,000 hombres, y es más frecuente en mujeres caucásicas en la quinta década de la vida<sup>6,14</sup>. En la mayoría de los estudios se ha reportado una superposición de cistitis intersticial y SII con una prevalencia que va del 7 al 48% en los diferentes estudios<sup>15</sup>.

En los pacientes con SII y cistitis intersticial el tratamiento de ambas afecciones va de la mano, ya que la exacerbación de los síntomas gastrointestinales puede incrementar la intensidad de los síntomas vesicales. La primera línea de tratamiento es la educación del paciente sobre el padecimiento, llevar un diario del consumo de líquidos, realizar ejercicios para la urgencia urinaria, aplicación de calor/frío para el dolor pélvico y uso de analgésicos por periodos cortos de tiempo. En segunda línea algunos estudios han evaluado el uso de neuromoduladores como la amitriptilina, que es efectiva, ya que disminuye la intensidad del dolor y la urgencia urinaria<sup>16</sup>.

## Dolor lumbar y piso pélvico

En general, se define como la presencia de dolor no cíclico, que puede ser constante o intermitente, en la región lumbar y/o pélvica, que persiste por 3-6 meses, sin relación con el embarazo.

En los pacientes con esta sintomatología, al igual que en el SII, la participación del sistema nervioso central (SNC) puede dar lugar a un complejo síndrome de dolor regional que afecta no sólo a la pelvis sino también a múltiples sistemas orgánicos. Pueden presentar síntomas urinarios, gastrointestinales y sexuales asociados, así como depresión y ansiedad<sup>17</sup>.

Coexisten distintos tipos de dolor pélvico crónico en pacientes con SII y el 24% de los pacientes con dolor del piso pélvico presentan SII<sup>18</sup>. Se ha establecido una asociación del dolor crónico del piso pélvico con enfermedades psiquiátricas como trastorno de estrés postraumático, antecedente de abuso sexual, además de enfermedades como la cistitis intersticial<sup>19</sup>.

El tratamiento incluye cambios del estilo de vida, modificación de la ingesta de líquidos, alteración de la dieta y fisioterapia para reeducar el piso pélvico. El tratamiento

médico de segunda línea incluye  $\alpha$ -bloqueadores y anti-muscarínicos. Los neuromoduladores son el tratamiento de tercera línea. En algunos casos refractarios se han llegado a colocar neuroestimuladores sacrales con buenos resultados a los seis años de tratamiento<sup>17</sup>.

## Prostatitis crónica y síndromes de prostáticos

La prostatitis crónica se define como la presencia de dolor urinario o molestia en la región pélvica, asociada con síntomas urinarios y/o disfunción sexual, con una duración de tres meses en los últimos seis meses, en ausencia de alguna enfermedad identificable como anomalías anatómicas o cáncer. Los síndromes prostáticos se definen como dolor pélvico crónico no causado por otra enfermedad identificable que a menudo se asocia con dolor genital, dolor eyaculatorio, dolor abdominal, síntomas del tracto urinario inferior y disfunción eréctil<sup>20</sup>.

Se ha reportado una prevalencia mundial del 11-16% en esta enfermedad<sup>21</sup>. En los pacientes con SII la prevalencia de síndromes prostáticos es del 31.8%. En los pacientes con SII existe una mayor frecuencia de prostatitis crónica bacteriana y menor frecuencia de prostatitis no inflamatoria que en los pacientes sin SII<sup>22</sup>.

Es importante tener en cuenta que los síntomas gastrointestinales favorecen la presencia y aumento de intensidad de los síntomas urinarios en pacientes con síndromes prostáticos. En un estudio realizado en 85 pacientes se encontró que en pacientes con síndromes prostáticos y SII el tratamiento con rifaximina y el probiótico VSL#3 produjo una disminución de los síntomas tanto gastrointestinales como genitourinarios<sup>22</sup>. Además, los cambios en el estilo de vida son importantes. Un metaanálisis reciente ha reportado que suspender el uso de tabaco y alcohol e incrementar la actividad física favorecen el control de los síntomas en este tipo de pacientes (RR: 3.90; intervalo de confianza [IC] 95%: 2.20-6.92)<sup>23</sup>.

Para el tratamiento de estos pacientes se ha estudiado una amplia gama de fármacos; los más utilizados son: antibióticos, medicamentos antiinflamatorios, neuromoduladores y  $\alpha$ -bloqueadores, junto con rehabilitación del piso pélvico y terapia cognitivo-conductual<sup>20</sup>.

## Fibromialgia

Después de la osteoartritis, la fibromialgia es el trastorno reumático más común. La prevalencia de esta enfermedad es del 2-8% de la población. Los criterios diagnósticos para la fibromialgia se publicaron originalmente en 1990



y enfatizan el dolor crónico generalizado con varios puntos sensibles<sup>24</sup>. Estos criterios requieren que las personas tengan dolor generalizado en el esqueleto axial, por encima y por debajo de la cintura, y en ambos lados del cuerpo, así como sensibilidad en 11 o más de los 18 posibles puntos sensibles en diferentes partes del cuerpo<sup>24</sup>.

Respecto a la prevalencia de esta enfermedad en los pacientes con SII, es del 32-77%<sup>6</sup>. Se ha observado que la presencia de fibromialgia agrava la sintomatología del tracto digestivo, lo cual implica más consultas médicas; también se ha reportado una mayor frecuencia de enfermedades psiquiátricas asociadas<sup>8</sup>.

Para el tratamiento de la fibromialgia se recomiendan medidas generales como educación del paciente sobre la enfermedad y el pronóstico, ejercicio y terapia cognitivo-conductual. Las terapias farmacológicas estudiadas para estos pacientes son: antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina, gabapentina, antiinflamatorios no esteroideos y opioides. Los antidepresivos tricíclicos, cuando son efectivos, pueden mejorar una amplia gama de síntomas, incluidos dolor, sueño, intestino y vejiga<sup>24</sup>.

## Cefalea y migraña

La cefalea es una comorbilidad asociada a múltiples enfermedades. En el caso del SII, al ser la fisiopatología una alteración en la percepción del dolor, la cefalea no es una excepción. Algunos trabajos han reportado una prevalencia de cefalea del 23-45% en los pacientes con SII<sup>25,26</sup>. En los pacientes que llevan tratamiento para el SII se ha visto una reducción en la prevalencia de cefalea (47 vs. 72%). La presencia de cefalea intensifica la sintomatología intestinal<sup>27</sup>.

Respecto a la migraña, se ha reportado una prevalencia del 6% en pacientes con SII<sup>28</sup>. Se considera que en esta asociación el eje cerebro-intestino juega un papel muy importante, así como los mecanismos que involucran neurotransmisores como la serotonina<sup>27</sup>. Para el tratamiento de la migraña y la cefalea, al igual que para el SII, tenemos una amplia gama de fármacos: antiepilépticos, vasodilatadores, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, neuromoduladores y terapia cognitivo-conductual<sup>29</sup>. Algunos de estos fármacos son útiles para el manejo de ambas enfermedades.

## Síndrome de fatiga crónica

El síndrome de fatiga crónica es una enfermedad caracterizada por una fatiga incapacitante de al menos seis

meses de duración<sup>30</sup>. La etiología de la condición no se ha esclarecido en la actualidad<sup>30</sup>.

Se ha reportado que el 51% de los pacientes con síndrome de fatiga crónica cumplen criterios para el SII, mientras que el 14% de los pacientes con SII cumplen criterios para fatiga crónica<sup>6</sup>. Los síntomas del SII son más graves en estos pacientes y se asocian con otras enfermedades psiquiátricas<sup>14,31</sup>.

Para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica se han estudiado diferentes maniobras, como ejercicio físico gradual y terapia cognitivo-conductual, además de múltiples medicamentos incluyendo antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antihistamínicos, inmunoglobulinas, suplementos y otros. En la actualidad las dos maniobras más efectivas para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica son la terapia cognitivo-conductual y el ejercicio físico gradual<sup>32</sup>.

## Alteraciones del sueño

Los pacientes con SII reportan con mayor frecuencia un aumento de los despertares nocturnos y etapas de sueño alteradas, lo cual se puede explicar por una alteración intrínseca en el sistema nervioso autónomo y/o el SNC, que produce tanto las alteraciones del sueño como los síntomas gastrointestinales en pacientes con SII<sup>33</sup>.

La prevalencia de trastornos del sueño en pacientes con SII es del 33% frente al 11% en personas sanas<sup>31</sup>. En las mujeres con SII no tener un sueño reparador favorece el incremento de síntomas gastrointestinales<sup>31,33</sup>.

Para el tratamiento de las alteraciones del sueño en pacientes con SII se ha sugerido la administración de melatonina 3 mg; además de mejorar los trastornos del sueño, mejora significativamente el dolor abdominal y reduce la sensibilidad al dolor rectal<sup>34</sup>.

## Trastornos de la articulación temporomandibular

Se debe sospechar en los pacientes que presentan dolor en la articulación temporomandibular relacionado con los movimientos de la mandíbula, disminución en el rango de apertura de la mandíbula o ruido durante su movilización<sup>35</sup>.

Existen pocos trabajos que hayan evaluado la prevalencia del SII en los pacientes con disfunción de la articulación temporomandibular; se ha reportado desde un 16 hasta un 64%<sup>6,27</sup>.

Al igual que para los pacientes con SII, los neuromoduladores como los antidepresivos tricíclicos han demostrado ser útiles en el tratamiento de esta enfermedad<sup>36</sup>.



## Disfunción sexual

En algunos estudios se ha reportado una prevalencia de trastornos de disfunción sexual del 24-83% en los pacientes con SII<sup>27</sup>. Los pacientes con SII de predominio estreñimiento presentan disfunción sexual con mayor frecuencia (49.4%) que los de predominio diarrea (28%)<sup>37</sup>. Se presenta con una sintomatología diferente en los pacientes, y en las mujeres los síntomas predominantes son la dispareunia y el dolor abdominal. Uno de los síntomas más frecuentes en ambos sexos es la disminución de la libido, que se presenta en el 36.2% de los hombres y el 28.4% de las mujeres<sup>27</sup>.

Estos síntomas tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, y pueden desempeñar un papel estresante. Esto puede agravar los síntomas gastrointestinales y afectar negativamente a la respuesta al tratamiento<sup>37</sup>.

## COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

La relación entre las enfermedades psiquiátricas y el SII está bien descrita desde hace tiempo; existe una fuerte asociación entre el SII y la presencia de comorbilidades psicosociales. Se ha reportado que hasta el 60% de los pacientes con SII presentan algún trastorno psiquiátrico<sup>38</sup>.

Existe evidencia sobre la importancia de los estresores en la infancia, como el abuso sexual o la separación materna, en la influencia del desarrollo de SII. Reconocer posibles trastornos psiquiátricos en pacientes con SII puede ser un paso importante para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida en este grupo de pacientes, además de ayudar a reducir la carga de la atención médica y los costos económicos<sup>39</sup>. Los pacientes con comorbilidades psiquiátricas tienen una calidad de vida deteriorada y los síntomas revisten mayor gravedad<sup>39</sup>.

## Ansiedad y pánico

Los trastornos de ansiedad constituyen el grupo más grande de trastornos mentales y son una de las principales causas de discapacidad; las características principales de los trastornos de ansiedad son el miedo excesivo y duradero, la evitación, un exceso en la percepción de amenazas y también pueden incluir ataques de pánico<sup>40</sup>.

En cuanto a este trastorno del estado de ánimo, también es el más frecuente en pacientes con SII, con una prevalencia del 38.6% en comparación con los pacientes sin SII, en los que se ha reportado en un 24.2%<sup>41</sup>. Los pacientes con SII con predominio de diarrea o estreñimiento

presentan trastorno de ansiedad con mayor frecuencia que los pacientes con SII mixto.

Respecto al trastorno de pánico, que es parte de los trastornos por ansiedad, se ha reportado una prevalencia del 15 hasta el 41% de acuerdo con diferentes estudios<sup>6,9</sup>.

La terapia cognitivo-conductual ha demostrado ser una maniobra efectiva para el manejo de los síntomas gastrointestinales y psiquiátricos en pacientes con ansiedad<sup>42</sup>. Además, se ha demostrado que la terapia psicológica disminuye los niveles de ansiedad evaluados por cuestionarios en pacientes con SII<sup>43</sup>.

## Estrés postraumático

El trastorno de estrés postraumático es un trastorno mental que puede desarrollarse después de la exposición a eventos excepcionalmente amenazantes u horribles en personas que no muestran una notable capacidad de recuperación después de la exposición al trauma<sup>44</sup>. El evento traumático también se puede desarrollar después de una exposición prolongada, por ejemplo a abuso sexual en la infancia<sup>44</sup>. Entre los factores psicosociales que se han estudiado como parte de la etiología del SII se encuentra el antecedente de abuso y trauma en la infancia, factores que se comparten con el estrés postraumático.

Los pacientes con síndrome de estrés postraumático presentan una respuesta desproporcionada al estrés y a los estímulos viscerales, lo que da como resultado hipersensibilidad visceral. En un metaanálisis reciente se ha encontrado que la presencia de estrés postraumático favorece el desarrollo de SII (*odds ratio* [OR]: 2.80; IC 95%: 2.06-3.54;  $p < 0.001$ )<sup>10,45</sup>.

El tratamiento farmacológico para los trastornos relacionados con el estrés incluye antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos atípicos y otros agentes, algunos de los cuales también se utilizan en el manejo de pacientes con SII<sup>46</sup>.

## Depresión

La depresión es esencialmente un diagnóstico sindrómico. Esto implica un conjunto de síntomas que tienden a ocurrir juntos, que se supone que reflejan una fisiopatología común, que aún no se puede entender, pero que puede tener diversas etiologías en diferentes casos<sup>47</sup>.

Se ha reportado que los pacientes con SII presentan trastornos del estado de ánimo con mayor frecuencia que las personas sin SII<sup>48</sup>. Algunos estudios muestran que la prevalencia de depresión es del 38.6% en pacientes con SII y del 16.5% en población sana<sup>41</sup>. Los pacientes con SII con predominio de diarrea presentan con mayor frecuencia depresión.

Se ha reportado que algunos pacientes con SII y depresión tienen peores resultados con el tratamiento de la depresión con neuromoduladores como los antidepresivos tricíclicos (nortriptilina) y un agente antipsicótico (flufenazina)<sup>8</sup>, lo cual se puede deber a una dosis subterapéutica, ya que en gastroenterología se usan dosis menores que en psiquiatría.

## Abuso de sustancias

La dependencia del alcohol y el tabaquismo se consideran factores de riesgo para el SII. El uso de tabaco incrementa el riesgo de presentar hospitalizaciones asociadas al SII<sup>49</sup>.

El uso de otras sustancias como los cannabinoides también incrementa el riesgo de hospitalizaciones en adolescentes y adultos jóvenes con SII; además los pacientes con uso de cannabinoides presentan con mayor frecuencia trastornos de ansiedad, lo cual puede contribuir a incrementar la sintomatología gastrointestinal<sup>11,49</sup>.

## Trastorno de síntomas somáticos

Antes se conocía como trastorno por somatización. Las personas con síntomas somáticos pueden o no tener una afección médica diagnosticada. El diagnóstico del trastorno de síntomas de somatización se basa esencialmente en un recuento amplio de síntomas complejos, que son médicamente inexplicables, junto con una búsqueda continua de atención médica por parte del paciente<sup>50</sup>.

Este trastorno se ha reportado hasta en una cuarta parte de los pacientes con SII; se cree se puede originar desde la infancia al reforzarse por conductas de ansiedad y estrés<sup>6</sup>. Debido a que la definición del síndrome por somatización es ambigua, hasta el 48% de los pacientes con SII llegan a cumplir los criterios, lo que hace difícil diferenciar entre ambas enfermedades<sup>12</sup>.

## CONCLUSIONES

Con frecuencia los pacientes con SII presentan distintas comorbilidades extraintestinales somáticas y/o psiquiátricas. La mayoría de estos trastornos empeoran la sintomatología gastrointestinal en los pacientes con SII al generar ansiedad e incertidumbre sobre el adecuado diagnóstico de la enfermedad de base. Es de vital importancia la educación en los pacientes con SII, haciendo énfasis en la causa de los síntomas y la evolución benigna de los síntomas en ausencia de datos de alarma. Es indispensable identificar en los pacientes con SII todas las

comorbilidades y tratarlos de manera adecuada e integral. La finalidad del tratamiento es controlar los síntomas y dar tranquilidad al paciente para mejorar la sintomatología gastrointestinal como la extraintestinal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151-63.
- Velarde-Ruiz Velasco JA, Morales-Arambúla M, Coss-Adame E, et al. Prevalencia de sobreposición de trastornos funcionales digestivos: resultados de un estudio nacional (SIGAME 2). *Revista Médica MD* 2019; 10(2):106-112.
- Velasco JAVR, Morales-Arambúla M, Coss-Adame E, et al. Prevalencia de sobreposición de trastornos funcionales digestivos: resultados de un estudio nacional (SIGAME 2). *Revista Médica MD.* 2019;10:107-12.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016. [Epub ahead of print].
- O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ.* 1990;300(6722):439-40.
- Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology.* 2002;122(4):1140-56.
- Zimmerman J. Extraintestinal Symptoms in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Diseases: Nature, Severity, and Relationship to Gastrointestinal Symptoms. *Dig Dis Sci.* 2003;48(4):743-9.
- Lydiard RB, Falsetti SA. Experience with anxiety and depression treatment studies: implications for designing irritable bowel syndrome clinical trials. *Am J Med.* 1999;107(5 Suppl 1):65-73.
- Lee YT, Hu LY, Shen CC, et al. Risk of Psychiatric Disorders following Irritable Bowel Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133283.
- Dobie DJ, Kivlahan DR, Maynard C, et al. Posttraumatic Stress Disorder in Female Veterans: Association With Self-reported Health Problems and Functional Impairment. *Arch Int Med.* 2004;164(4):394-400.
- Hsu TY, He GY, Wang YC, et al. Alcohol Use Disorder Increases the Risk of Irritable Bowel Disease: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(51):e2334.
- Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6024-30.
- Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol.* 2007;177(2):450-6.
- Mathieu N. Comorbidités somatiques dans le Syndrome de l'Intestin Irritable: fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique et cystite interstitielle/syndrome de la vessie douloureuse. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(S17-25).
- Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol.* 2010;184(4):1358-63.
- van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, et al. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol.* 2004;172(2):533-6.
- Doggeweiler R, Stewart AF. Pelvic floor therapies in chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep.* 2011;12(4):304-11.
- Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, et al. Chronic pelvic pain in the community--symptoms, investigations, and diagnoses. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184(6):1149-55.
- Ploteau S, Labat JJ, Riant T, et al. New concepts on functional chronic pelvic and perineal pain: pathophysiology and multidisciplinary management. *Discov Med.* 2015;19:185-92.
- Polackwich AS, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(2):132-8.
- Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, et al. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol.* 2002;167(3):1363-6.
- Vicari E, Salemi M, Sidoti G, et al. Symptom Severity Following Rifaximin and the Probiotic VSL#3 in Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome (Due to Inflammatory Prostatitis) Plus Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients.* 2017;9(11).

23. Franco JV, Turk T, Jung JH, et al. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD012551.
24. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-55.
25. Maxton DG, Morris J, Whorwell PJ. More accurate diagnosis of irritable bowel syndrome by the use of 'non-colonic' symptomatology. *Gut*. 1991;32(7):784.
26. Zaman MS, Chavez NF, Krueger R, et al. Extra-intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 2001;120(5):A636.
27. Riedl A, Schmidtmann M, Stengel A, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res*. 2008;64(6):573-82.
28. Watson WC, Sullivan SN, Corke M, et al. Globus and headache: common symptoms of the irritable bowel syndrome. *Can Med Assoc J*. 1978;118(4):387-8.
29. Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome and migraine: bystanders or partners? *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(3):301-11.
30. Moss-Morris R, Deary V, Castell B. Chronic fatigue syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;110:303-14.
31. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C, et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1195-203.
32. Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, et al. Interventions for the Treatment and Management of Chronic Fatigue Syndrome A Systematic Review. *JAMA*. 2001;286(11):1360-8.
33. Jarrett M, Heitkemper M, Cain KC, et al. Sleep Disturbance Influences Gastrointestinal Symptoms in Women with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2000;45(5):952-9.
34. Song GH, Leng PH, Gwee KA, et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54(10):1402-7.
35. Anderson GC, Gonzalez YM, Ohrbach R, et al. The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. VI: future directions. *J Orofac Pain*. 2010;24(1):79-88.
36. McQuay HJ, Moore RA. Antidepressants and chronic pain. *BMJ*. 1997;314(7083):763-4.
37. Fass R, Fullerton S, Naliboff B, et al. Sexual Dysfunction in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Non-Ulcer Dyspepsia. *Digestion*. 1998;59(1):79-85.
38. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1447-58.
39. Thijsen AY, Jonkers DM, Leue C, et al. Dysfunctional Cognitions, Anxiety and Depression in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(10):e236-e41.
40. Craske MG, Stein MB, Eley TC, et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17024.
41. Cho HS, Park JM, Lim CH, et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2011;5(1):29-36.
42. Lackner JM, Lou Coad M, Mertz HR, et al. Cognitive therapy for irritable bowel syndrome is associated with reduced limbic activity, GI symptoms, and anxiety. *Behav Res Ther*. 2006;44(5):621-38.
43. Bennett P, Wilkinson S. A comparison of psychological and medical treatment of the Irritable Bowel Syndrome. *Br J Clin Psychol*. 1985;24(3):215-6.
44. Bisson JL, Cosgrove S, Lewis C, et al. Post-traumatic stress disorder. *BMJ*. 2015;351:h6161.
45. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. Systematic review with meta-analysis: The association between post-traumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):68-73.
46. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, et al. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14126-31.
47. Paykel ES. Basic concepts of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):279-89.
48. Fond G, Loundou A, Hamdani N, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(8):651-60.
49. Patel RS, Goyal H, Satodiya R, et al. Relationship of Cannabis Use Disorder and Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Analysis of 6.8 Million Hospitalizations in the United States. *Subst Use Misuse*. 2020;55(2):281-90.
50. Research APADo. Highlights of Changes from DSM-IV to DSM-5. *FOCUS*. 2013;11(4):525-7.

CAPÍTULO **19**

# Uso de neuromoduladores, antidepresivos y terapias psicológicas en el paciente con síndrome del intestino irritable

Miguel Ángel Valdovinos Díaz

## RESUMEN

Los fármacos antidepresivos o neuromoduladores del dolor se usan en el manejo del síndrome de intestino irritable (SII) ya que reducen la percepción del dolor visceral, mejoran los estados de ansiedad o depresión y pueden regular la función motora y sensitiva gastrointestinal. Los antidepresivos tricíclicos se usan en los pacientes con predominio de diarrea y los inhibidores de recaptura de serotonina en aquellos con estreñimiento. También pueden usarse los inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina y la pregabalina. El gastroenterólogo debe conocer la farmacología clínica y los efectos adversos asociados al uso de antidepresivos.

**Palabra clave:** Intestino irritable. Antidepresivos. Neuromoduladores. Antidepresivos tricíclicos. Inhibidores de la recaptura de serotonina

## ¿POR QUÉ USAR LOS NEUROMODULADORES EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE?

Los neuromoduladores se usan en el SII por los siguientes motivos:

- Muchos pacientes con SII tienen comorbilidades psicológicas (ansiedad, depresión) y los neuromoduladores pueden reducir el estrés, la ansiedad, la hipervigilancia, el catastrofismo y otros trastornos asociados con los síntomas del SII.
- Los neuromoduladores son útiles para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas asociadas como la depresión.
- Los neuromoduladores pueden reducir el dolor por la disminución de las aferencias nociceptivas generadas en el tubo digestivo.
- Los efectos sobre algunos neurotransmisores pueden usarse para regular la función motora gastrointestinal. Por ejemplo, los tricíclicos disminuyen la velocidad del tránsito intestinal en pacientes con diarrea y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) lo aceleran en pacientes estreñidos.
- Los neuromoduladores pueden revertir la disminución de la densidad de neuronas en la corteza

cerebral asociada a ansiedad o depresión, mediante la estimulación de la neurogénesis<sup>1</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN

El elemento clave en la acción de los neuromoduladores es la inhibición de la recaptura de las principales monoaminas (serotonina, norepinefrina, dopamina) por las neuronas, de tal forma que mantienen la acción de estos neurotransmisores en la sinapsis neuronal. En el caso de la depresión, los ISRS incrementan los niveles de serotonina en el SNC, lo cual se cree que es el mecanismo por el cual contribuyen a la mejoría de los pacientes deprimidos. Los fármacos que incrementan la serotonina y la noradrenalina en el SNC promueven analgesia y son útiles en el manejo de síndromes dolorosos como la fibromialgia<sup>1</sup>.

Los transportadores o receptores en los cuales actúan los neuromoduladores son el transportador de serotonina (SERT), el transportador de norepinefrina (NET), el transportador de dopamina, el receptor D2 de dopamina, el receptor 5HT<sub>1</sub> de serotonina, el receptor 5HT<sub>3</sub> de serotonina, el receptor muscarínico M1, el receptor H<sub>1</sub> de histamina, el receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico y los canales rápidos de sodio en el corazón<sup>1</sup>. En la tabla 1 se presentan los diferentes

**Tabla 1. Acciones farmacológicas de los antidepresivos**

	5HT	NE	Dopamina	$\alpha_1$	$\alpha_2$	H <sub>1</sub>	Ach	5HT <sub>1A</sub>	5HT <sub>2</sub>
<b>ATC</b>									
Amitriptilina	+++++	+++	-	+++	+	++++	+++	+	+++
Imipramina	++++	+++++	-	++	+	++++	++	++	++
Desipramina	+++	+++++	-	++	+	++	++	-	-
Clomipramina	+++++	+++	-	++		+++	++	-	-
<b>ISRS</b>									
Fluoxetina	+++++	++	-	-	-	-	-	-	-
Paroxetina	+++++	+++	+	-		-	0	++	-
Sertralina	+++++	+	+++	++	+	0	+	-	-
Citalopram	+++++	-	0	+	+	+	0	-	-
Fluvoxamina	+++++	++	-	-	+	+	+	-	-
<b>IRSN</b>									
Venlafaxina	++++	+	-	0	0	0	0	0	0
Duloxetina	+++++	++++	+	-	-	-	-	-	-
<b>Atípicos</b>									
Bupropión	0	+	+	-	-	-	0	-	-
Nefaxodona	++	++	++	+++	-	++	-	-	+++
Mirtazapina	-	0	0	+		++++	+		+++

+ a +++++: niveles de potencia. -: débil; 0: sin efecto. Adaptado de Camilleri, et al.<sup>2</sup>.

agentes antidepresivos y neuromoduladores y el grado de afinidad por estos transportadores y receptores<sup>2</sup>.

## CLASIFICACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS Y NEUROMODULADORES

Estos agentes se clasifican en los siguientes grupos:

- Antidepresivos tricíclicos (ATC): incluyen las aminas terciarias, como la amitriptilina, la imipramina, la doxepina y la clomipramina, y las secundarias, como la desipramina, la maprotilina y la nortriptilina.
- Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y escitalopram.
- Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN): venlafaxina y duloxetina.
- Agentes misceláneos: bupropión, buspirona, mirtazapina y trazodona.
- Antipsicóticos atípicos: olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol y lurasidona.

En la tabla 2 se enlistan los neuromoduladores disponibles en México, su nombre comercial y rango de dosis<sup>1</sup>.

### Antidepresivos tricíclicos

Los ATC se han usado desde hace varias décadas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y ahora han

sido reemplazados por nuevos agentes. En gastroenterología se utilizan a dosis bajas de 25 a 75 mg/día y se usan principalmente en el SII con diarrea (SII-D)<sup>1</sup>. El efecto benéfico radica en la inhibición del transportador de serotonina (SERT) y el transportador de norepinefrina (NET). Sus efectos adversos ocurren por la inhibición de M1 (boca seca, visión borrosa, retención urinaria), H<sub>1</sub> (sedación),  $\alpha_1$ -adrenérgico (hipotensión) y de los canales rápidos de sodio en el corazón (arritmias cardíacas). Los ATC son más efectivos que los ISRS en reducir el dolor<sup>3</sup>. Las aminas terciarias (amitriptilina) tienden a tener mayores efectos adversos que las secundarias (desipramina). Pueden inducir arritmias cardíacas en personas susceptibles y deben evitarse en pacientes con historia de infarto, bloqueo de la rama izquierda, bloqueo bifascicular o pacientes con QT prolongado o que tomen fármacos que alargan el QT.

### Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Los ISRS no son agentes primarios para el tratamiento del dolor en el SII. Pueden usarse en pacientes que ya reciben un ATC y en quienes no se ha logrado un buen control por síntomas asociados de ansiedad. También son útiles en el tratamiento del SII con trastornos de pánico, depresión, ansiedad o trastornos de somatización o de hipervigilancia. Se prefiere usarlos en pacientes con SII estreñidos.

**Tabla 2. Clasificación de los neuromoduladores disponibles en México, nombre comercial y rango de dosis diaria recomendada**

Nombre genérico	Nombre comercial	Dosis diaria
<b>ATC</b>		
Amitriptilina	Anapsique	25-150 mg
Imipramina	Tofranil	25-150 mg
Nortriptilina	Motival	25-150 mg
<b>ISRS</b>		
Citalopram	Citox	10-40 mg
Escitalopram	Lexapro	5-20 mg
Fluoxetina	Prozac	10-40 mg
Paroxetina	Paxil	10-40 mg
Sertralina	Altruline	50-150 mg
<b>IRSN</b>		
Duloxetina	Cymbalta	30-90 mg
Venlafaxina	Effexor	75-225 mg
Fluvoxamina		25-150 mg
<b>Misceláneos</b>		
Bupropión	Wellbutrin	100-150 mg
Buspirona	Buspar	15-45 mg
Mirtazapina	Remeron	7.5-45 mg
Trazodona	Sideril	75-150 mg
<b>Antipsicóticos atípicos</b>		
Olanzapina	Zyprexa	2.5-10 mg
Quetiapina	Seroquel	25-200 mg

*Adaptado de Sobin, et al.<sup>1</sup>.*

La sertralina, el citalopram y el escitalopram tienen menos interacción fármaco-fármaco ya que tienen un mínimo efecto sobre el citocromo P450. La fluoxetina y la paroxetina tienen mayor probabilidad de interacción medicamentosa. La fluoxetina tiene una vida media de 10 a 12 días y la paroxetina, de menos de 24 h. Esto debe tomarse en cuenta para prevenir el síndrome por la suspensión del medicamento<sup>4</sup>.

Tanto los ATC como los ISRS deben iniciarse a dosis bajas e incrementarse semanalmente de acuerdo a la tolerancia del paciente. El efecto benéfico de los antidepresivos suele presentarse a las tres o cuatro semanas de tratamiento. En pacientes con ansiedad importante puede combinarse una benzodiacepina durante las tres primeras semanas<sup>1</sup>.

### Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina

Los IRSN tienen un mayor efecto antinociceptivo y pueden usarse en pacientes con SII que no toleran los ATC por los efectos adversos. La náusea puede minimizarse cuando se toman con las comidas. La duloxetina puede usarse a dosis de 30-60 mg hasta 90 mg diarios. La venlafaxina se utiliza a dosis mayores (> 150 mg/día)<sup>5</sup>.

### Agentes misceláneos

La buspirona y la mirtazapina se han utilizado predominantemente en pacientes con dispepsia y la trazodona, en pacientes con dolor torácico no cardíaco. Existe poca experiencia con estos agentes en el SII<sup>6,7</sup>.

### Antipsicóticos atípicos

La quetiapina se ha usado para el manejo del dolor abdominal en el SII que no responde a un tratamiento de cuatro semanas con un ATC. Puede producir hiperprolactinemia, incremento de peso, hiperlipidemia y diabetes<sup>9</sup>.

### EFICACIA DE LOS NEUROMODULADORES

El beneficio de los neuromoduladores en el SII se ha revisado en un metaanálisis en cerca de 1,100 pacientes<sup>9</sup>. Los ATC mostraron una mejoría de los síntomas en un 57% comparado con el 36% del placebo. Los ISRS produjeron una mejoría del 55% frente al 33% del placebo. El número necesario a tratar se estimó en 4. Sin embargo, los efectos



**Tabla 3. Terapias psicológicas en el SII**

TCC	Se enfoca en el análisis de la relación entre situaciones, pensamientos, reacciones físicas y emocionales. Aprendizaje para intervenir en las reacciones mentales, conductuales y psicológicas ante las situaciones y mejorar el ánimo y las emociones
<i>Mindfulness</i>	Uso de la meditación y la relajación para ejercitar la conciencia y aceptación de cada momento. Aprendizaje de una mentalidad sin juicios y no reactiva en la vida cotidiana
Hipnosis (enfoque gastrointestinal)	Sugerencias posthipnóticas sobre la salud gastrointestinal
Terapias psicodinámica e interpersonal	Introspección de las experiencias de las enfermedades gastrointestinales
Terapia de conciencia corporal	Ejercicios de propiocepción a base de movimientos estructurados simples basados en la anatomía y fisiología que buscan mejorar la dinámica corporal
Terapias de aceptación y compromiso	Ejercicios de aceptación, compromiso y comportamiento para aumentar la flexibilidad psicológica

*Adaptado de Ballou, et al.<sup>10</sup>.*

adversos fueron más comunes en los pacientes tratados con antidepresivos que en los tratados con placebos (31 vs. 16%)<sup>9</sup>. Aunque hace falta un mayor número de estudios mejor diseñados y con criterios de selección y desenlaces apropiados, los neuromoduladores son útiles en el manejo del paciente con SII.

## EFFECTOS COLATERALES DE LOS NEUROMODULADORES

- Náusea y vómito: los antipsicóticos atípicos y los ISRS e IRSN pueden producir náusea y ocasionalmente vómito. Este efecto puede ser mitigado cuando el fármaco se toma con alimentos.
- Alteración de las evacuaciones: los ISRS producen diarrea y, por lo tanto, no deben usarse en pacientes con SII-D. Todos los ATC producen estreñimiento por sus efectos anticolinérgicos, y no están indicados en el SII-E.
- Sedación: los ATC, la paroxetina, la mirtazapina, la olanzapina y la quetiapina producen sedación; por ello deben tomarse al acostarse.
- Disfunción sexual: es un trastorno común en medicamentos que inhiben el SERT. La paroxetina es la que tiene mayor incidencia de disfunción sexual. Los ATC rara vez se asocian a este problema. La trazodona se ha asociado a casos de priapismo.
- Desenmascaramiento de un trastorno bipolar: algunos pacientes deprimidos tratados con ISRS o IRSN pueden caer en un estado de hipomanía o manía. Esto es raro con el uso de ATC. Los pacientes que desarrollan este trastorno deben ser referidos al psiquiatra.
- Hemorragia digestiva: los ISRS aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal debido al bloqueo de la recaptura de las plaquetas inhibiendo la agregación plaquetaria. El riesgo estimado es de dos veces más en pacientes que toman ISRS y aumenta hasta

cuatro veces cuando se usan concomitantemente con antiinflamatorios no esteroideos. Si esta combinación es necesaria, se debe agregar un inhibidor de la bomba de protones. La alternativa es usar mirtazapina.

- Síndrome de serotonina: este síndrome incluye fiebre, rigidez muscular, temblores, confusión, taquicardia, convulsiones y dilatación pupilar. Ocurre cuando se prescriben dos o más fármacos serotoninérgicos. Puede ocurrir también cuando se usan triptanos, tramadol u ondansetrón.
- Hepatotoxicidad: la toxicidad hepática de los neuromoduladores es rara, pero se recomienda que en pacientes con esteatosis o hepatitis C y en cirrosis se usen con precaución.
- Síndrome de suspensión de antidepresivos: ocurre con la suspensión súbita de los ISRS y los IRSN. El síndrome incluye náusea, cefalea y parestesias. Se ha descrito el intento suicida. Para evitarlo hay que reducir gradualmente la dosis en un 25% cada semana<sup>1</sup>.

## TERAPIAS PSICOLÓGICAS

Se han usado diversos tipos o técnicas de terapias psicológicas en el manejo del SII. La terapia cognitiva conductual (TCC), la hipnosis y el *mindfulness* son los que tienen mayor evidencia científica y han demostrado ser útiles en pacientes con SII. Las terapias psicodinámicas e interpersonales tienen una evidencia más débil<sup>9,10</sup> (Tabla 3).

### Terapia cognitiva conductual

Es la más estudiada en el SII. Se enfoca en los siguientes componentes: psicoeducación en la respuesta al estrés y su relación con los síntomas gastrointestinales;

conocimiento de las respuestas cognitivo-conductuales a los síntomas del SII y/o al miedo a los síntomas; modificación de estas respuestas para disminuir el estrés relacionado con el SII o la reactividad física al estrés. Se aplica generalmente en 6-12 sesiones. En ECC la TCC es efectiva en mejorar los síntomas intestinales, la calidad de vida y el estrés psicológico<sup>10</sup>.

## Hipnoterapia

La hipnosis orientada al intestino se enfoca en sugerencias posthipnóticas sobre la salud gastrointestinal. Generalmente se hace en 7-12 sesiones. Los ECC han mostrado una mejoría de los síntomas del SII en el 83% de los pacientes tratados. Su mecanismo de acción no está bien definido, pero parece tener efectos sobre la función intestinal, la sensibilidad visceral y factores psicológicos como la ansiedad y la depresión<sup>10</sup>.

## Mindfulness

Esta terapia usa la meditación y la relajación para crear conciencia y aceptación del momento presente. El paciente desarrolla la habilidad de promover la calma o una respuesta no reactiva a los síntomas digestivos que ocasionan ansiedad o estrés emocional. En algunos ECC ha mostrado una mejoría de los síntomas hasta en el 40% de los pacientes tratados<sup>10</sup>.

## Terapias psicodinámica e interpersonal

Estas terapias son no estructuradas y su objetivo es construir conciencia acerca de diferentes aspectos de las experiencias propias con el SII. Los ECC, aunque escasos, han mostrado una mejoría de los síntomas del SII<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

Los antidepresivos o neuromoduladores con acción central en el sistema nervioso son útiles en el manejo de los síntomas del SII y la comorbilidad psicológica asociada. El gastroenterólogo debe conocer perfectamente la farmacología clínica de cada uno de los neuromoduladores para elegir cuál es el apropiado en cada paciente. En general, los ATC tienen mayor efecto contra el dolor del SII y se utilizan en pacientes con predominio de diarrea. Los IRSN se usan en pacientes que no responden a los ATC, ya que son más efectivos para el control del dolor que los ISRS. Los ISRS pueden usarse en combinación con los ATC en pacientes con poca respuesta debido a trastornos de ansiedad o depresión. Los efectos adversos de los neuromoduladores dependen de su acción en los diferentes transportadores o receptores en el SNC. Las terapias psicológicas como la TCC, la hipnosis y el *mindfulness* son las que mayor beneficio han mostrado en los pacientes con SII.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sobin WH, Heinrich TW, Drossman DA. Central Neuromodulators for Treating Functional GI Disorders: A Primer. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):693-702.
2. Camilleri M, Bueno L, de Ponti F, et al. Pharmacological and pharmacokinetic aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1421-34.
3. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96:399-409.
4. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics.* 2005;46:464-94.
5. Törnblom H, Drossman DA. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:455-67.
6. Tack J, Janssen P, Masaoka T, et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1239-45.
7. Tack J, Ly HG, Carbone F, et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:385-92.
8. Grover M, Dorn SD, Weinland SR, et al. Atypical antipsychotic quetiapine in the management of severe refractory functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1284-91.
9. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1350-65.
10. Ballou S, Keefer L. Psychological Interventions for Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8:e214.

# Sección III.

## Enfermedad Inflamatoria intestinal

## CAPÍTULO 20

# Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal

Fabiola Maely González Ortiz

### RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad de etiología multifactorial y compleja, con aspectos conocidos y otros en investigación. Si bien tanto la enfermedad de Crohn (EC) como la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) han sido consideradas idiopáticas, la participación del sistema inmune es central, y existe un equilibrio entre respuestas inmunes innatas y adaptativas, con complejas interacciones con la microbiota intestinal, así como con otros factores ambientales. Los casos de EII han ido en aumento en todo el mundo y esto es especialmente llamativo en países en vías de desarrollo. Si bien la incidencia sigue siendo mayor en Norteamérica y Europa, hemos conocido recientemente datos epidemiológicos de zonas como Asia y Oriente Medio donde la incidencia ha ido al alza. Este fenómeno también parece estar sucediendo en Latinoamérica, aunque hay pocos estudios epidemiológicos en la región.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa crónica idiopática. Enfermedad de Crohn. Epidemiología. Factores de riesgo.

### INTRODUCCIÓN

La EII comprende un grupo de enfermedades del tracto gastrointestinal de etiología desconocida, que presentan un aumento en la expresión de mediadores proinflamatorios e infiltración celular a nivel tisular como consecuencia de una respuesta inmune inadecuada que ocurre en pacientes genéticamente susceptibles, resultado de una interacción compleja entre factores ambientales, microbianos e inmunológicos<sup>1,2</sup>. Los principales subtipos de la EII son la EC y la CUCI. Estas enfermedades pueden incluso tener características similares que a nivel histopatológico no es posible distinguir entre ellas, pero pueden diferir entre sí lo suficiente para considerarlas entidades independientes<sup>3,4</sup>.

La EC se caracteriza por un compromiso inflamatorio discontinuo y transmural que puede afectar a cualquier segmento del tubo digestivo, pudiendo evolucionar incluso con estenosis luminal o formación de abscesos o

fístulas<sup>5</sup>. La CUCI es un proceso inflamatorio confinado a la mucosa y la submucosa del colon, con un gradiente de compromiso característico, siendo mayor de distal a proximal y con una extensión variable<sup>6</sup>. La EII es una enfermedad crónica de evolución incierta. Puede presentarse como episodios únicos de diferente gravedad, seguir un curso prolongado con exacerbaciones y remisiones o bien presentar una sintomatología persistente<sup>7</sup>.

Los diferentes trabajos en donde se ha reportado la epidemiología a nivel local de esta enfermedad nos han servido para continuar realizando estudios en donde se han identificado mutaciones genéticas que se asocian con susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad, así como diferentes factores de riesgo ambientales que podrían influir en la expresión de la enfermedad, y, aunque ha sido un trabajo arduo en poblaciones consideradas con baja prevalencia de la enfermedad, se están realizando diversos trabajos de investigación para conocer el comportamiento de la EII en estos países<sup>8</sup>.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

### Norteamérica, Europa y Oceanía

La tasa de incidencia de la CUCI y la EC varía en todo el mundo de entre 0.5 y 24.5 por cada 100,000 habitantes y de entre 0.1 y 16 por cada 100,000 habitantes, respectivamente<sup>6</sup>. Las tasas más altas se reportan en países que tienen mayor desarrollo industrial y predominio de la raza caucásica; respecto a la CUCI, la tasa es de 11.8 casos por cada 100,000 habitantes en el norte de Europa y de 8.7 casos por cada 100,000 habitantes en el sur de Europa y, respecto a la EC, es de 6.3 casos por cada 100,000 habitantes en el norte de Europa y de 3.2 casos por cada 100,000 habitantes en el sur de Europa<sup>9</sup>. En Francia la incidencia de la EC es mayor en el norte y la de la CUCI es igual en el norte y el sur. De 1988 a 2008 la incidencia reportada de CUCI fue de 5,113 casos, la de EC, de 8,071 casos y la de colitis indeterminada, de 591 casos<sup>10</sup>. Al igual que en Europa, es más común en Canadá y el norte de EE.UU. (CUCI: 19.2 casos por cada 100,000 habitantes; EC: 20.2 casos por cada 100,000 habitantes)<sup>11</sup>. Históricamente se ha descrito un gradiente geográfico de norte a sur; sin embargo, una de las incidencias más altas de EC en EE.UU. se ha reportado en Georgia, y, por otro lado, el norte de Canadá tiene una baja incidencia, si se compara con el sur de Canadá, probablemente debido a la presencia de aborígenes en el norte de Canadá, grupo étnico en el que no se ha reportado la presencia de EII<sup>12,13</sup>.

Es destacable señalar que Europa del Este ha experimentado un aumento rápido de la incidencia y prevalencia de la EII, y en algunos países llega a alcanzar la incidencia de los países del norte de Europa o Norteamérica. En un estudio prospectivo de una cohorte de 31 centros europeos, se demostró un gradiente oeste a este de 2:1 en la incidencia EII en Europa, siendo las Islas Feroe el lugar con mayor incidencia<sup>14</sup>. En Europa se reporta una prevalencia de CUCI de 505 personas/año y de EC de 322 personas/año. En el norte de América se ha reportado una prevalencia de CUCI de 249 personas/año y de EC de 319 personas/año<sup>15</sup>. En Nueva Zelanda se ha reportado mayor cantidad de EC por habitante: 16.5 casos por cada 100,000 habitantes, frente a 12 casos por cada 100,000 habitantes en el caso de la CUCI<sup>16,17</sup>.

### Asia, África y Oriente Medio

Hace algunos años se describían incidencias muy bajas de EII en zonas como Asia y los países en vías de desarrollo. Sin embargo, actualmente en estas zonas se observa la misma tendencia al alza en la incidencia<sup>18</sup>.

En las décadas de 1980 y 1990, Asia tenía una proporción mucho mayor de CU que de EC. En Japón en 1991 la incidencia de CUCI fue de 18.12 casos por cada 100,000 habitantes y la de EC, de 5.8 casos por cada 100,000 habitantes, pero en 2000 la incidencia de EC aumentó: la tasa de prevalencia fue de 18.1/100,000 habitantes/año en el caso de la CUCI y de 5.8/100,000 habitantes/año en el de la EC<sup>19</sup>. En Corea la incidencia reportada de EC en 2005 fue de 11.24 casos por cada 100,000 habitantes y la de CUCI, de 30.8 casos por cada 100,000 habitantes; la prevalencia de CUCI fue de 30.87 (intervalo de confianza [IC] 95%: 27.4-34.2) y la de EC, de 11.24 (IC 95%: 9.2-13.1)<sup>20</sup>. En Hong Kong la incidencia de CUCI fue de 1.2 y la de EC, de 1.0 por cada 100,000 habitantes<sup>21,22</sup>. En China, una revisión sistemática de cohortes de hospitalizados entre 1950 y 2002 estimó una incidencia y prevalencia de EC de 0.3/100,000 y 1.4/100,000, respectivamente<sup>23</sup>. En India se ha reportado una prevalencia de CUCI en la población punjabi de 44/100,000 y una incidencia de 6.0/100,000<sup>24</sup>.

En áreas de incidencia emergente, como Asia, existe una predominancia de EC en hombres; la distribución por género en la CUCI es más homogénea. La edad de diagnóstico en Asia es levemente superior que en los países de Europa y rara vez se describe un segundo pico de incidencia<sup>24</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que la migración desde lugares de baja prevalencia de EII a lugares de prevalencia mayor aumenta el riesgo de esos migrantes de presentar EII. En un estudio se observó que un grupo de niños que migraron desde el sur de Asia a Columbia Británica presentaron una incidencia de EII incluso mayor que el resto de la población pediátrica de esa entidad<sup>25</sup>.

La edad a la que se migra también tendría impacto en el desarrollo de EII: el riesgo es mayor para aquellas personas que migran en edades precoces a zonas de mayor prevalencia. En este sentido, un estudio demostró que migrantes de España hacia otros países tenían un riesgo mayor de EII cuando la migración era hacia países de Europa occidental (*odds ratio* [OR]: 1.91; IC 95%: 1.07-3.47), no así cuando era hacia Latinoamérica (OR: 1.48; IC 95%: 0.67-3.27)<sup>26</sup>.

Hay reportes que señalan que poblaciones del sur de Asia que migran a Reino Unido tienen un mayor riesgo de desarrollar CUCI que la población residente (17/100,000 vs. 7/100,000)<sup>27</sup>. Existe una alta prevalencia de EII en la población judía, en los residentes fuera de Israel; la prevalencia de EII se mantiene por encima de la de la población no judía. Cuando la prevalencia es alta en toda la población local (como en Malmo, Suecia), ésta es mayor en la población judía que vive en esa zona que en los judíos residentes en zonas de más baja prevalencia de EII<sup>28</sup>.

Esta evidencia refuerza la importancia que pueden estar jugando los factores ambientales en el desarrollo de

la EII probablemente debido a la interrelación de la predisposición genética con la exposición ambiental a factores de riesgo relacionados con esta enfermedad.

## Enfermedad inflamatoria intestinal en Latinoamérica

A pesar de las pocas publicaciones existentes, algunos estudios han reportado un crecimiento en la frecuencia tanto de EC como de CUCI, pese a su baja incidencia<sup>29,30</sup>.

En una región de Brasil se describió un aumento del número de casos de EII desde 1.53 hasta 12.8 casos por cada 100,000 habitantes en 25 años. En este estudio hubo un predominio de pacientes con CUCI, sobre EC, menores de 40 años, con mestizaje racial y bajo nivel de ingreso económico<sup>31</sup>.

En Chile dos estudios han descrito un aumento de los casos de EII en los últimos años. Simian, et al. describen el aumento sostenido de casos en un programa de atención a pacientes con EII en un centro hospitalario privado. Existe una marcada superioridad en el número de pacientes con CUCI que con EC en la cohorte evaluada, con una razón CUCI:EC de 2.5<sup>29</sup>.

En México, en un estudio publicado en 2009 por Yamamoto-Furusho, en el que se analizó la epidemiología de la CUCI en el país de 1987 a 2006, se encontró que la media de casos nuevos se incrementó de 28.8 en el periodo de 1987 a 1996 a 76.1 en el segundo periodo, de 1997 a 2006. La incidencia se incrementó 2.6 veces al comparar ambos periodos de tiempo<sup>32</sup>. Por otro lado, en un estudio publicado en 2011 por Bosques-Padilla, et al. se encontró que de 2004 a 2008 la tasa ajustada al número de ingresos por año en el Servicio de Medicina Interna fue de 2.3, 2.6, 3.0, 3.6 y 4.1/1,000 ingresos, respectivamente, en un hospital del noroeste de México<sup>33</sup>.

En el año 2017 se inició en México el primer estudio multicéntrico nacional de pacientes con EII (EPIMEX-IBD), en el cual se contó con la participación de gastroenterólogos y coloproctólogos de 32 estados de la República Mexicana, quienes recolectaron los datos sociodemográficos de pacientes con EII. Se reclutó a un total de 885 pacientes: 757 (85.3%) con CUCI, 122 (13.8%) con EC y 6 (0.7%) con colitis indeterminada (CI). La extensión más frecuente de la CUCI es la pancolitis (53.5%) y la localización más frecuente de la EC, la colónica (40.2%); se han encontrado diversas variables sociodemográficas y clínicas asociadas con distintos desenlaces en pacientes mexicanos con EII. En el año 2019 se publicó el primer estudio en México que reporta la incidencia y prevalencia de la EII en este país, incluyendo un total de 2645 pacientes de los cuales el 78.3% padece CUCI, el 18.9% EC y 2.7% CI. La incidencia

calculada es de 0.21 (95% IC: 0.18 - 0.23) para CI, 0.16 (95% IC: 0.14 - 0.18) para CUCI y 0.04% (95% IC: 0.03 - 0.05) por 100 000 personas. La prevalencia de EII reportada es de 1.83 (1.75 - 1.90) casos por 100 000 personas<sup>34</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

La etiología de la EII aún se desconoce, pero hoy en día se ha demostrado que la presencia de esta enfermedad es producto de la interacción de factores genéticos y ambientales que pueden desarrollar una inflamación persistente de la mucosa por la pérdida de tolerancia inmunológica<sup>2</sup>.

Actualmente diversas líneas de investigación de las vías identificadas en el desarrollo de la EII se centran en el reconocimiento y respuesta a patógenos intestinales en el mantenimiento de la homeostasis, además de la pérdida de la tolerancia a la microbiota comensal como un factor principal en la patogenia<sup>35</sup>.

## Susceptibilidad genética

La EII resulta de una interacción entre factores que finalmente influyen a un huésped genéticamente susceptible. En estudios de gemelos, se ha observado una concordancia del 40-50% de EC, incluso en gemelos monocigotos. De este hecho se derivan dos observaciones: los factores ambientales siguen siendo determinantes en la patogenia de la EII, pero, por otro lado, los factores genéticos tienen un rol importante en el inicio de la enfermedad. En el año 2001 se describió la primera región de asociación genética de la EII, localizada en el cromosoma 161<sup>36</sup>. En este cromosoma se encuentra el gen *nucleotide oligomerization domain 2 (NOD2)*, con tres polimorfismos posibles. Ser heterocigoto confiere un riesgo modesto de EC (2-4 veces el riesgo), pero dos o más alelos confieren un riesgo de 20 a 40 veces. NOD2 es un receptor de reconocimiento de patrones, expresado principalmente en las células del sistema inmune innato, así como en las células epiteliales intestinales<sup>37</sup>.

Del 10 al 25% de los pacientes con EII tienen un familiar de primer grado con EC o CUCI<sup>38</sup>. En un estudio con más de 20,000 pacientes con EC se identificaron 71 genes o *loci* asociados al desarrollo de EC. La población caucásica tiene asociación con los genes *CD28, TNFRSF1A, CTLA4, IRF4, PRKCQ, UBASH3A, NFKBIZ, CD44, ZEB2, ZNF366, TSPAN32, CD27* y *CCL20*, comparados con la población asiática. Otro de los genes implicados en la predisposición a EC en población japonesa y caucásica es el gen *TNFSF15* que pertenece a la superfamilia de genes del factor de necrosis tumoral, localizado en el cromosoma 9q3. La



mutación en el gen *NOD2* disminuye la producción de defensinas, aumenta las bacterias adheridas a la mucosa del íleon y disminuye la producción de interleucina (IL) 10. Se ha evaluado la participación de *Helicobacter pylori* y varios polimorfismos genéticos en la población mexicana; los pacientes homocigotos para IL-10-592A o IL-10-1082A tienen menor incidencia de EII. Los pacientes heterocigotos para IL-10-1082 tienen mayor incidencia de EII<sup>39</sup>.

## Edad

Con respecto a la edad de presentación, la incidencia más alta se ha descrito entre la segunda y la cuarta décadas de la vida, con una edad mediana de presentación levemente más alta para la CUCI que para la EC<sup>40</sup>. Estudios clásicos describieron una distribución bimodal con las incidencias más altas entre los 20 y los 39 años y otro pico a los 60, pero este segundo pico no se ha descrito en un estudio más reciente. En EE.UU. en un estudio con dos cohortes no se demostró una asociación significativa del inicio de la enfermedad en la edad adulta con haber recibido lactancia materna, bajo peso al nacer o parto prematuro<sup>41</sup>.

## Género

Con respecto a la incidencia y prevalencia en la edad pediátrica, una revisión sistemática reciente describe que las incidencias mayores se observan en países industrializados de Norteamérica y Europa Occidental, reportándose un predominio de EC en los niños y de CUCI en las niñas<sup>42</sup>.

En un estudio realizado en Ontario (Canadá) se observó que los pacientes con EC diagnosticado en edades más tempranas; por grupo de edad de 5 a 9 años y de 10 a 14 años había predominancia de hombres sin embargo, se equiparaba para ambos géneros en el grupo de 15-17 años<sup>44</sup>. Existe una tendencia a que los hombres con EII sean diagnosticados más tardíamente con respecto a las mujeres, especialmente en CUCI<sup>45</sup>.

## Microbiota intestinal

En estados de salud, la microbiota intestinal se compone de cuatro familias de bacterias: *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y, en menor medida, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*<sup>36</sup>. La concentración de microbios aumenta del estómago hacia el colon, donde está la mayor densidad bacteriana. Estas bacterias tienen múltiples funciones que involucran el sistema inmune asociado a las mucosas, resistencia a la

colonización contra especies patógenas, como por ejemplo *Clostridium difficile*. En la EII se han visto cambios dramáticos en la microbiota; los más importantes son una disminución de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* y un aumento de la *Gammaproteobacteria*. La alfa diversidad, o el número total de especies, está disminuida en la EII activa<sup>45</sup>.

## Dieta

La dieta es uno de los factores más importantes en el microambiente intestinal normal, lo que impacta sobre la composición microbiana y su función, sobre la barrera intestinal y sobre la inmunidad del hospedero. Las alteraciones en grupos de alimentos específicos pueden tener efectos de largo alcance. En estudios murinos, por ejemplo, la privación de fibra causará un cambio de especies de microbiota que consume la capa de *mucus* intraluminal, causando una depleción de ésta y posteriormente una disrupción de la barrera mucosa, activación inmune y daño tisular<sup>46</sup>.

El progreso en el conocimiento de la microbiota y su relación con la EII ha dejado al descubierto que la dieta puede impactar en la composición y en la interacción de la microbiota en los pacientes con EII. Estudios clínicos pediátricos no controlados han demostrado que los cambios en la forma de alimentación como la nutrición enteral exclusiva y las dietas de exclusión recientemente desarrolladas pueden ser potentes herramientas para la inducción de la remisión al inicio de la enfermedad, en pacientes que fallan al tratamiento biológico, como una terapia para las complicaciones de la enfermedad y para reducir los requerimientos de cirugía<sup>47</sup>.

Patrones dietarios diferentes conllevan diferencias marcadas en las comunidades microbianas intestinales y pueden explicar una diferencia epidemiológica de la EII en el mundo: la dieta en países de África tiene un perfil de microbiota distinto al de la dieta baja en fibra y alta en proteína y grasa de Occidente<sup>48</sup>. Se ha reportado una disbiosis más prominente en la EC<sup>49</sup>.

Si bien algunos antígenos de los alimentos pueden desencadenar una respuesta inmune que esté asociada al desarrollo de EII, hasta ahora no se han identificado antígenos específicos.

## Actividad física

Realizar alguna actividad física se ha relacionado con una disminución del riesgo de enfermedad en la EC. Un estudio en pacientes pediátricos con EII ha encontrado que tienen menor actividad física y una disminución de

la masa corporal, con efectos a largo plazo en la salud, el bienestar y la calidad de vida de los pacientes<sup>50</sup>.

## Medicamentos

Dentro de los fármacos relacionados con el desarrollo de la actividad de la EII, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden afectar a la interacción de la microbiota intestinal con las células del sistema inmune de la mucosa intestinal, alterar la agregación plaquetaria, la liberación de mediadores de inflamación y la respuesta microvascular. Los AINE pueden exacerbar los síntomas en la EII hasta en el 25% de los pacientes<sup>51</sup>. Se ha reportado que el uso de AINE y no de Aspirina® al menos 15 días al mes aumenta el riesgo de EII en 7 casos/100,000 personas/año en la CUCI y 6 casos/100,000 personas/año en la EC<sup>52</sup>. Sin embargo, hay estudios en los que no se han reportado recaídas con el uso de AINE en pacientes con EII. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no han demostrado un aumento en el riesgo de recaída en la EII<sup>53</sup>.

El uso de isotretinoína en el tratamiento del acné vulgar se ha relacionado con la EII, pero los resultados son controversiales<sup>54</sup>.

El uso de anticonceptivos orales y terapia de sustitución hormonal puede predisponer al desarrollo de EII por efectos trombóticos en la microvasculatura, sobre todo para el desarrollo de EC; sin embargo, los anticonceptivos no influyen en la presencia de recaída cuando ya está establecida la EC<sup>55</sup>.

## Infecciones

Clásicamente se ha mencionado la teoría de la higiene relacionada con la presencia de EII: existe una mayor tasa de EII asociada a la mayor limpieza del paciente en su entorno<sup>21</sup>. Otros estudios han reportado que sufrir un evento de gastroenteritis infecciosa es un factor que incrementa el riesgo de desarrollar EII<sup>56</sup>. Dentro de los agentes bacterianos y virales se han reportado micobacterias, especies de *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium*, clamidias y algunos virus como herpes y rotavirus, pero ninguno de ellos ha demostrado ser un factor real y exclusivamente patógeno relacionado con el desarrollo de EII<sup>57</sup>.

## Antibioticoterapia

El uso de antibióticos, excepto las penicilinas, se ha asociado con mayor riesgo de EII, probablemente por la alteración en la microbiota intestinal, especialmente con

el metronidazol y las fluoroquinolonas<sup>58</sup>. El uso de antibióticos durante el primer año de vida incrementa cinco veces el riesgo de desarrollar EII<sup>59</sup>.

## Vacunación

Un estudio realizado en Manitoba que incluyó 951 niños no encontró mayor riesgo de EII después de la aplicación de vacunas propias de la infancia (poliomelitis, difteria, tétanos, rubéola y parotiditis)<sup>60</sup>. Un estudio realizado en Copenhague entre 2003 y 2004 reportó que los pacientes con vacunación contra la tos ferina y la poliomelitis tuvieron mayor probabilidad de desarrollar EII, además de reportar un aumento en las probabilidades de CUCI tras la infección por sarampión<sup>61</sup>.

## Tabaco y enfermedad inflamatoria intestinal

El tabaquismo se considera uno de los factores más significativos que alteran el curso de la EII. Pese a que el tabaco es protector en la CUCI, éste empeora muchos aspectos de la EC<sup>62</sup>. La nicotina y el tabaco pueden afectar a la mucosa del colon por alterar el tono muscular, afectando a la permeabilidad intestinal y la microvasculatura<sup>63</sup>. El humo inhalado modula el microbioma intestinal<sup>64</sup>. Se ha reportado un incremento de los *phyllum Proteobacteria* y *Bacteroidetes*, así como de *Clostridium*, *Bacteroides* y *Prevotella*. Por otro lado, los *phyllum Actinobacteria* y *Firmicutes* disminuyeron, así como las bifidobacterias y los lactococos<sup>65</sup>.

Además, el tabaquismo puede afectar a las vías de la inmunidad innata. En un estudio, se demostró un aumento en la autofagia de los enterocitos como respuesta al daño oxidativo asociado al tabaco<sup>66</sup>.

En la CUCI el tabaquismo se considera un factor protector; los exfumadores de más de dos años tienen mayor riesgo de CUCI que los que nunca han fumado, y el riesgo persiste durante 20 años. Se conoce que el tabaquismo se asocia a mayor riesgo de EC y recaídas<sup>67</sup>. Los parches de nicotina en el tratamiento de la CUCI leve-moderada no han mostrado mejoría en la enfermedad<sup>68,69</sup>.

## Apendicectomía

Se ha descrito que en personas sometidas a una apendicectomía ésta podría proteger contra el desarrollo de CUCI. Otros estudios han sugerido que el riesgo de desarrollar EC aumenta después de la apendicectomía<sup>70,71</sup>.

## Trastornos del estado de ánimo y del sueño

La EI debe ser reconocida como una enfermedad con afectación biopsicosocial: el estrés, la ansiedad y la depresión relacionados con los periodos de actividad de la enfermedad, así como la presencia de sintomatología persistente, pueden tener un papel en la exacerbación de la sintomatología por una probable activación del sistema nervioso entérico y la producción de citocinas proinflamatorias<sup>72</sup>. Los trastornos del ciclo sueño-vigilia influyen en la función del sistema inmune. Se ha reportado una disminución en el sueño, insomnio o reducción en las horas de sueño con mayor riesgo de incidencia de CUCI y recaídas en la enfermedad<sup>73,74</sup>.

## CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los datos epidemiológicos, genéticos e inmunológicos, podemos concluir que la CUCI y la EC son enfermedades heterogéneas de etiología multifactorial, en las que los factores hereditarios (genéticos) y ambientales interactúan para expresar la enfermedad. Hoy en día la investigación de nuevos factores de riesgo y la interacción de éstos en un individuo genéticamente susceptible nos darán más información para poder modificar el comportamiento de la enfermedad y con ello mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Al comité organizador de este libro, que trabaja arduamente para impulsar el conocimiento de la EI; a todos los pacientes con EI que nos permiten seguir aprendiendo con ellos y para ellos; a toda mi familia, que siempre me impulsa a ser mejor, y a mis Adalbertos, que son la luz y las respuestas a todo en mi vida.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60: 571-607.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology in inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126: 1504-17.
- Bernstein C, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:112-24.
- Jasper J, Haar C, Kuipers E, et al. The cell biology of the intestinal epithelium and its relation to inflammatory bowel disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45:798-806.
- Assche GV, Dignass A, Panes J, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:7-27.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:1-26.
- Rosenstiel P, Sina C, Franke A, et al. Towards a molecular risk map-Recent advances on the etiology of inflammatory bowel disease. *Semin Immunol*. 2009; 21:334-45.
- Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25:301-5.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, bases on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
- Sicilia B. Epidemiología, diagnóstico, complicaciones y cirugía en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(Suppl 1):51-6.
- Sonnenberg A. Demographic characteristics of hospitalized IBD patients. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2449-55.
- Ogunbi SO, Ransom JA, Sullivan K, et al. Inflammatory bowel disease in African-American children living in Georgia. *J Pediatr*. 1998;133:103-7.
- Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, et al. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol*. 2001;154:328-35.
- Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, et al. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis*. 2013; 45(4):269-76.
- Burisch J, Pedersen N, Ukoviavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCOEpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
- Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1553-9.
- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.
- Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008;57:1185-91.
- Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. 2008;103: 3167-82.
- Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(4):542-9.
- Sood A, Midha V. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Indian J Gastroenterol*. 2007;26(6):285-9.
- Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21:1772-82.
- Sood A, Midha V, Sood N, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut*. 2003;52:1587-90.
- Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, et al. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1266-80.
- Pinsk V, Lemberg DA, Grewal K, et al. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1077-83.
- Barreiro-de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, et al. Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5:566-9.
- Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, et al. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut*. 1992;33:687-93.
- Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, et al. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:1009-24.
- Simian D, Fluxá D, Flores L, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(22): 5267-75.
- Jaime F, Riutort MC, Alvarez-Lobos M, et al. Solar radiation is inversely associated with inflammatory bowel disease admissions. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6e7):730e7.
- Parente JM, Coy CS, Campelo V, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4): 1197-206.
- Yamamoto-Furusho JK. Clinical Epidemiology of Ulcerative Colitis in Mexico. A single hospital-based study in a 20-year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:221-4.

33. Bosques-Padilla JF, Sandoval-García ER, Martínez-Vázquez MA, et al. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76:34-43.
34. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ. Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Mexico From a Nationwide Cohort Study in a Period of 15 Years (2000-2017). *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(27):e16291.
35. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14.
36. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*. 1996;379:821-3.
37. Yamamoto S, Ma X. Role of Nod2 in the Development of Crohn's Disease. *Microbes Infect*. 2009;11(12):912-8.
38. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology*. 1996;111:597.
39. Garza Gonzalez E, Perez Perez GI, Mendoza Ibarra SI, et al. Genetic risk factors for inflammatory bowel disease in a North-Eastern Mexican population. *Int J Immunogenet*. 2010;37(5):355-9.
40. Zvidi I, Hazazi R, Birkenfeld S, et al. The prevalence of Crohn's disease in Israel: a 20-year survey. *Dig Dis Sci*. 2009;54:848-52.
41. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, et al. Early life factors and risk of inflammatory bowel disease in adulthood. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(3):542-7.
42. Sýkora J, Pomahacová R, Kreslová M, et al. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(25):2741-63.
43. Benchimol El, Guttmann A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009;58:1490-7.
44. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *New Engl J Med*. 2002;347(6): 417-29.
45. Olszak T, et al. Microbial Exposure During Early Life Has Persistent Effects on Natural Killer T Cell Function. *Science*. 2012;336(6080):489-93.
46. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016;167(5):1339-1353.e21.
47. Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving Role of Diet in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gut*. 2018;67(9):1726-38.
48. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of Diet in Shaping Gut Microbiota Revealed by a Comparative Study in Children from Europe and Rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691-6.
49. Pascal V, et al. A Microbial Signature for Crohn's Disease. *Gut*. 2017;66(5):813-22.
50. Werkstter KJ, Ullrich J, Schatz SB. Lean body mass, physical activity and quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J Crohns Colitis*. 2012;6(6):665-73.
51. Chan SS. Aspirin in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis results from a European prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2010;138.
52. Tekeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal and anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2): 196-202.
53. Chan SS. Aspirin in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis results from a European prospective cohort study. *Gastroenterology* 2010; 138.
54. Etrinan M, Bird ST, Delaney JA, et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested-case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol*. 2013;7:149-216.
55. Khalili, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;143:1199.
56. Ruidóme A, García-Rodríguez LA, Panés J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):465-9.
57. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2133.
58. Sood A, Midha V. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Indian J Gastroenterol* 2007.
59. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Antibiotic prescriptions in the first year of life increases the risk of pediatric inflammatory bowel disease: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2010:138.
60. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Early childhood immunizations are not associated with pediatric IBD: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2012;142.
61. Stenbaek Hansen T, Jess T, Vind I, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2011;5:577-84.
62. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory Bowel Disease and Smoking. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):848-59.
63. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1399.
64. Biedermann L, et al. Smoking Cessation Induces Profound Changes in the Composition of the Intestinal Microbiota in Humans. *PLoS ONE*. 2013;8(3).
65. Savin Z, et al. Smoking and the Intestinal Microbiome. *Arch Microbiol*. 2018;200(5):677-84.
66. Verschuere S, et al. Cigarette Smoke and the Terminal Ileum: Increased Auto-phagy in Murine Follicle-Associated Epithelium and Peyer's Patches. *Histochem Cell Biol*. 2011;137(3):293-301.
67. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2113.
68. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;124:364.
69. Suhail S, Mahid K, Minor S, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71.
70. Anderson RE, Ekborn A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;345:223.
71. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2925.
72. Li J, Norgard B, Prechet DH, et al. Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1129.
73. Sobezak M, Fabisiak A, Murawska N, et al. Current overview of extrinsic and intrinsic factors in etiology and progression of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Rep*. 2014;66:766-75.
74. Ali T, Madhoun MF, Err WC, et al. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2440.

## CAPÍTULO 21

# Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal

Gabriela Fonseca Camarillo

### RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), que son enfermedades poligénicas y multifactoriales. La patogenia de la EII se desconoce, pero se han asociado a su desarrollo múltiples factores (genéticos, ambientales e inmunológicos). Empieza a conocerse el entendimiento de los mecanismos involucrados en el componente ambiental, genético e inmunológico en la fisiopatología de la EII, y esto podría reportar grandes beneficios en cuanto al diagnóstico y tratamiento de los pacientes con estas enfermedades. Los avances en el área de investigación en estas tres líneas han llevado al descubrimiento de nuevos mecanismos asociados a la susceptibilidad a desarrollar EII. En este capítulo se abordarán las generalidades de la etiopatogenia de la EII.

**Palabras claves:** Colitis ulcerosa crónica idiopática. Enfermedad de Crohn. Genética. Inflamación. Ambiente.

### INTRODUCCIÓN

La EII incluye la CUCI y la EC; ambas entidades se caracterizan por ser padecimientos inflamatorios crónicos con periodos de remisiones y exacerbaciones, ambas son de etiología desconocida y tienen un origen multifactorial<sup>1</sup>.

La fisiopatología de las EII es compleja y su etiología, hasta el momento, se desconoce. Sin embargo, existen estudios que demuestran una predisposición genética sumada a un medio ambiente favorable. Cambios en el medio ambiente explican el incremento de la EII en los países desarrollados, tendencia que se está comenzando a observar en nuestro país.

Diversas teorías han postulado los mecanismos patogénicos involucrados por los cuales un intestino genéticamente susceptible interactúa con factores ambientales tales como bacterias del lumen intestinal, antígenos externos de la dieta, uso fármacos y tabaquismo, entre otros, que, de manera inadecuada, alteran la función de barrera epitelial intestinal ocasionando una respuesta inflamatoria intestinal aberrante<sup>2</sup> (Figs. 1 y 2).

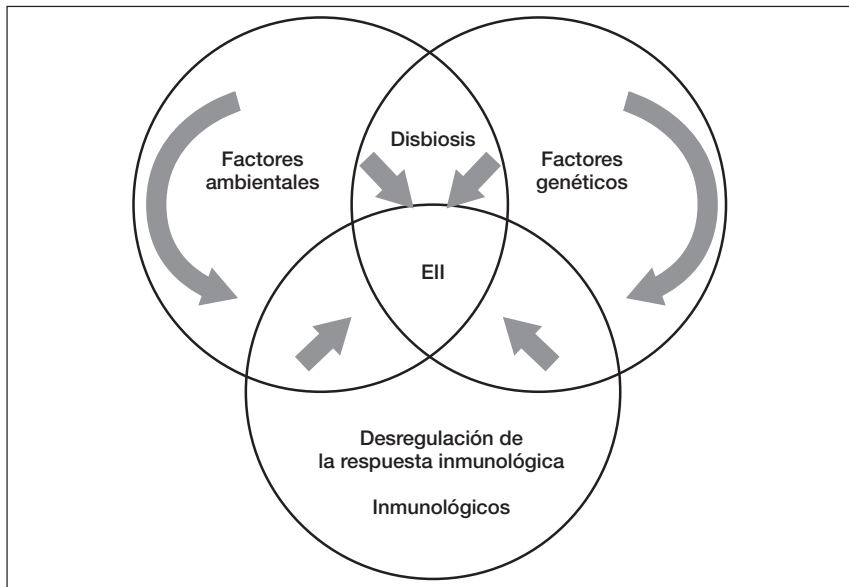
A continuación, se describen algunos de los factores relacionados con la etiopatogenia de la EII.

### FACTORES GENÉTICOS

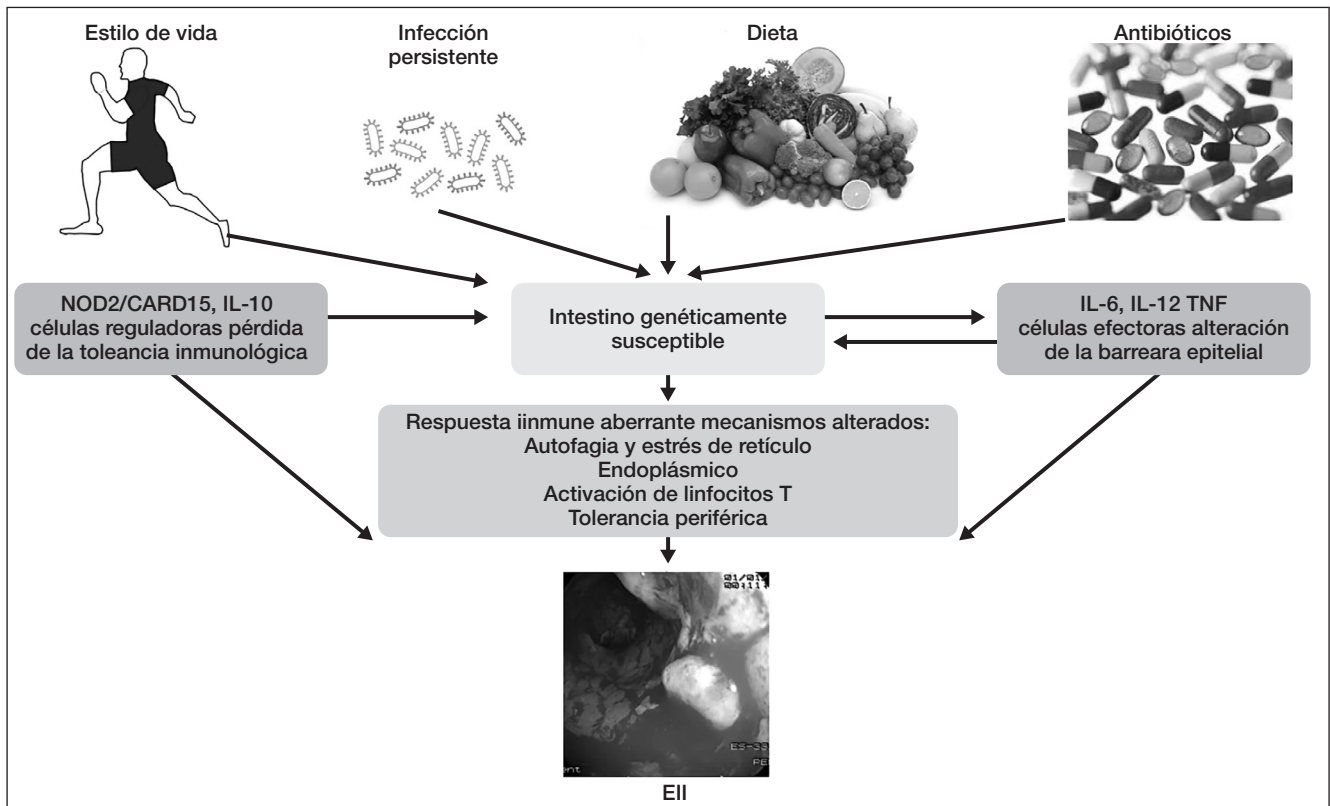
Los estudios de asociación del genoma han demostrado la presencia de polimorfismos genéticos en distintas moléculas y genes relacionados con el desarrollo, susceptibilidad y evolución de la CUCI y la EC<sup>3</sup> (un polimorfismo es un lugar en la secuencia de ADN donde existe una variación, y la variante menos común está presente en al menos el 1% de la población analizada).

Entre este conjunto de genes identificados, el más estudiado es el gen *NOD2/CARD15*, que se encuentra relacionado con el fenotipo de enfermedad ileal, estenosis y edad precoz, en pacientes con EC; es decir, los pacientes con compromiso ileal, estenosis y edad precoz en el momento del diagnóstico tienen mayor incidencia de este polimorfismo genético<sup>4</sup>.

La incidencia de *NOD2/CARD15* en pacientes con EC es totalmente variable dependiendo del fenotipo (inflamatorio, estenosante y fistulizante) y del área del intestino comprometida. En pacientes con compromiso del intestino delgado, este polimorfismo puede estar presente hasta en un 32%, a diferencia de los pacientes que presentan un compromiso colónico o rectal aislado.



**Figura 1.** Etiopatogenia de la EII. Interacción de los factores genéticos, inmunológicos y ambientales en el desarrollo de la EII.



**Figura 2.** Factores de susceptibilidad al desarrollo de EII. La interacción de los factores ambientales en un intestino genéticamente susceptible favorece la pérdida de la tolerancia inmunológica y la alteración de la barrera intestinal, que son los mecanismos asociados con el desarrollo de EII.

Los estudios de asociación han demostrado que existen diversos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) DR *isotype* que participan en la susceptibilidad genética a la CUICI, tales como HLA-DRB1\*0103, DRB1\*1502 y DRB1\*12, los dos primeros encontrados también en población mexicana<sup>5,6</sup>. Los HLA de tipo DRB1

y DRB3 también se han relacionado en forma indirecta con ciertos fenotipos; el DRB1 se relaciona con las fístulas en pacientes con EII.

Las alteraciones del gen *NOD2/CARD15* se asocian con alteraciones de los receptores *toll-like*, relacionados con el sistema inmune innato, cuya función es iniciar la activación



del nuclear factor kappa B, factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ Bn), que tiene que ver con la inhibición de la apoptosis de las células del sistema inmunológico. Por lo tanto, hay una gran cantidad de receptores y estímulos ambientales que, en pacientes que tienen un componente genético, actúan como factores de riesgo permitiendo que la enfermedad se manifieste en algún momento de su vida<sup>7</sup>.

El descubrimiento de nuevos factores genéticos y variantes asociadas con los fenotipos de enfermedades intestinales graves en ambas entidades de la EII ha dilucidado los posibles mecanismos involucrados que controlan la homeostasis intestinal y la tolerancia inmunológica. Uno de los primeros genes asociados con la EII de inicio muy temprano fue el receptor de interleucina (IL) 10 (IL-10RA); se demostró que los alelos hipomórficos severos reducían la señalización de IL-10, lo que daba como resultado una disminución de la tolerancia inmunológica. La señalización de IL-10R en los macrófagos es esencial para controlar la inflamación intestinal. De manera similar, los estudios de *Genome-Wide Association Study* (GWAS) identificaron polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) no codificantes cerca del gen de IL-10 y en el *locus* IL10RA asociados con la presentación de EII en edad adulta<sup>8</sup>.

## FACTORES INMUNOLÓGICOS

Recientemente, se han identificado alteraciones en la transcripción de genes que se asocian con diferentes vías fisiopatológicas relacionadas con la exacerbación de la respuesta inmunológica en la mucosa intestinal de pacientes con EII; dentro de estas vías destacan alteraciones en la autofagia, estrés del retículo endoplásmico, activación de linfocitos T, tolerancia inmunitaria periférica, transporte de solutos, estrés oxidativo y alteraciones en la barrera intestinal<sup>9</sup>.

Las distintas moléculas que participan en la inmunobiología de la EII son fundamentales para el desarrollo de esta enfermedad (moléculas de adhesión, citocinas y quimiocinas, y sus receptores): son las principales señales en esta compleja red celular que parece darse como respuesta a la incapacidad del organismo para responder adecuadamente al daño y a otros factores ambientales<sup>10</sup>.

La pérdida de la función normal de la barrera intestinal y la falta de tolerancia inmunológica son componentes fundamentales en la patogénesis de la EII<sup>11</sup>.

### Tolerancia inmunológica

La tolerancia inmunológica, una de las propiedades más importantes del sistema inmune de un individuo, es la capacidad para reconocer, responder y eliminar antígenos

extraños (lo no propio) y no reaccionar perjudicialmente frente a sustancias antigénicas propias del individuo (lo propio).

Los linfocitos T reguladores se encargan de modular la respuesta inmunológica, induciendo la activación y/o supresión del proceso inflamatorio cuando sea necesario. En el desarrollo de la EII, la pérdida de la tolerancia inmunológica es un componente fundamental; existen trastornos en la regulación de la respuesta inmunológica mediada por linfocitos T reguladores<sup>10</sup>.

Este concepto se ha ido ampliando, debido al descubrimiento de nuevas citocinas reguladoras como IL-27, IL-35 e IL-37. Estas moléculas participan en el proceso inflamatorio, regulan diversas actividades como la supresión inmunológica y promueven la autotolerancia en las enfermedades autoinmunes<sup>12</sup>.

Otras células que participan en la respuesta inmunitaria adaptativa y han sido caracterizadas en relación con la CUCI son una subpoblación de células B capaces de regular en gran medida la inflamación mediante la producción de IL-10, IL-35 e IL-37<sup>12</sup>.

### Defecto de la barrera mucosa

Se sabe que en pacientes con EII existe una reducción selectiva de la mucina colónica, así como alteraciones en la estructura y la unión a lectina, que afectan en forma adversa a la función de la barrera mucosa. Por otra parte, en las células epiteliales del colon existe un defecto en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta mediado por la exposición a niveles incrementados de sulfuro de hidrogeno que, por lo tanto, altera la permeabilidad de la mucosa colónica<sup>13</sup>.

## FACTORES AMBIENTALES

Hay factores ambientales relacionados con la EII, pero no se conocen los mecanismos fisiopatogénicos de cada uno de ellos; algunos de estos factores se comportan de forma diferente en la CUCI y en la EC<sup>14</sup>. Existe evidencia científica sobre los diferentes factores ambientales en la aparición de las EII, así como en la evolución posterior en su historia natural<sup>15,16</sup>. Después de los agentes infecciosos y la dieta, el tabaco, la apendicetomía y la toma de anticonceptivos orales (AO) son los factores que más frecuentemente se han asociado a la etiología de estas enfermedades.

### Tabaquismo

Con los conocimientos actuales es difícil explicar el papel que desempeña el tabaco en la fisiopatología de la EII.

En un estudio de casos y controles<sup>17</sup> se ha confirmado el efecto protector del hecho de fumar en los pacientes con CUCI, así como el elevado riesgo de EC para los fumadores y los que emplean AO; la apendicetomía previa se ha asociado a una disminución del riesgo de desarrollar CUCI, pero no EC.

En un estudio con gemelos con EII se ha observado que el hecho de ser fumador al diagnóstico se asocia a mayor riesgo de desarrollar EC en todos los familiares, a diferencia de los pacientes fumadores con CUCI; es más, en parejas de gemelos con diferente comportamiento para el hábito de fumar, casi siempre el diagnóstico es de EC en el fumador y de CUCI en el no fumador, lo que traduce una potente influencia del tabaco en la predisposición genética existente<sup>17</sup>.

Se podrían explicar estos datos no como un efecto etiológico del tabaco, sino como un efecto modulador de la respuesta inflamatoria anormal de los pacientes con CUCI. Existen datos controvertidos: hay estudios que detectan un mayor riesgo en los pacientes fumadores mientras que otros no confirman este hallazgo<sup>17</sup>.

En modelos animales de CUCI se ha observado que la nicotina disminuye la producción de moléculas inflamatorias como las IL-8<sup>18</sup>.

## Apendicetomía

Existe una relación protectora entre la apendicetomía y la CUCI, tanto en la evolución de la enfermedad como en el retraso de su presentación clínica y la necesidad de colectomía. El apéndice, antiguamente considerado como un vestigio, es un órgano linfoide inmunológicamente activo y con una alta densidad de vasos linfáticos. La mayoría de los linfocitos del apéndice son células B, con una pequeña población de células T de predominio CD4+. Algunos autores han propuesto que, una vez desarrollada la CUCI, la ausencia de una fuente de activación de linfocitos B podría ser una de las causas de un curso menos agresivo de la enfermedad. El epitelio apendicular de los pacientes con CUCI muestra una intensa regulación de HLA de clase II, además de un incremento en la activación de macrófagos. El apéndice contiene los elementos necesarios para procesar antígenos, para su presentación y la generación de una respuesta inmune adquirida en forma de epitelio especializado, células dendríticas, linfocitos T y B. Su localización anatómica también juega un papel relevante en las enfermedades inflamatorias intestinales, lo que se relaciona con las especies de bacterias que colonizan el apéndice neonatal, su estabilidad en el ambiente del ciego y su proximidad con el íleon distal. Se ha observado que la apendicetomía

tiene un efecto benéfico en el curso de la CUCI. Los pacientes que son sometidos a una apendicetomía tienen menor actividad de la enfermedad y menor riesgo de colectomía<sup>19</sup>.

## Anticonceptivos orales

El uso de AO como factor relacionado con la susceptibilidad a padecer EC es más controvertido. Un metaanálisis que incluyó nueve estudios, dos de ellos de cohortes y siete de casos y controles, obtuvo un riesgo relativo conjunto asociado al consumo de AO de 1.4 (intervalo de confianza del 95%: 1.12-1.86) para la EC, lo que sugiere una asociación discreta entre el uso de AO y el riesgo de desarrollar EC<sup>20</sup>. El mecanismo de cómo los AO aumentan el riesgo de EII no está aclarado, aunque parece relacionarse con un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos, produciendo un cuadro de isquemia vascular.

## Antiinflamatorios no esteroideos

En diferentes publicaciones se ha sugerido que el consumo de antiinflamatorios no esteroideos tiene un papel inductor en la EII, así como su asociación con la recidiva y con un aumento de las complicaciones de la EII<sup>21-23</sup>.

## Infección persistente

Se ha investigado una variedad de microorganismos, y en algunos casos sus metabolitos, como posibles agentes causales de la EC<sup>24</sup>. Son muchos los agentes infecciosos involucrados en la etiología de la EII, como la flora endógena, los virus, especialmente el del sarampión, *Listeria*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Escherichia coli*<sup>25-30</sup>.

Sin embargo, no se ha podido aislar un único agente infeccioso que presente una clara relación con el desarrollo de la EII. De acuerdo con Thayer, et al.<sup>24</sup>, «la evidencia de un agente infeccioso es tentadora pero todavía no convincente». Ellos especulan que múltiples microorganismos pueden estar involucrados o que varios organismos, que no son individualmente patógenos, pueden interactuar, y así podría explicarse el fracaso en la identificación de un agente específico.

Actualmente hay muchos estudios en relación con *Mycobacterium avium* subespecie paratuberculosis, causante de la enfermedad de Johne, una enteritis crónica que afecta principalmente a los rumiantes. Dichos

estudios sugieren que la infección en humanos por este microorganismo puede ser la causante en parte o totalmente de la EC. Se desconoce por el momento si la asociación de esta bacteria y la EC es causal o coincidente<sup>24-26</sup>.

En pacientes con CUCI se ha documentado la presencia de cepas de *E. coli* que expresan moléculas de adhesión que les confieren mayor patogenicidad debido al aumento de su capacidad de adherencia y, en consecuencia, mayor daño a la mucosa colónica. A diferencia de otros agentes microbianos involucrados en la patogenia de la EC tales como *M. paratuberculosis*, paramixovirus y *Listeria monocytogenes* no participan en la fisiopatología de la CUCI<sup>31</sup>.

## Dieta

Los posibles mecanismos relacionados con la dieta incluyen un efecto antigénico particular, la alteración de la expresión génica, la modulación de mediadores inflamatorios. El papel de los hábitos alimentarios se ha investigado ampliamente en estudios retrospectivos de casos y controles sujetos a diferentes sesgos. Existen estudios donde se ha reportado que la ingesta elevada de grasa total, ácidos grasos omega 6 y carne se asocia a mayor riesgo de desarrollar EII, mientras que el alto consumo de vegetales y frutas disminuye el riesgo de estas enfermedades. Se ha sugerido que el alto consumo de azúcares refinados puede facilitar el desarrollo de EC y CUCI. Son necesarios más estudios para confirmar el papel de los factores de la dieta sobre el desarrollo de la EII.

Existen reportes originales, que van desde modelos *in vitro* hasta modelos animales e investigación clínica en humanos, que exploran varios temas centrados en el papel de la nutrición en la EII; éstos incluyen probióticos, simbióticos, vitamina D, ingesta y composición dietéticas, dosis de proteínas, obesidad, miopenia y nutrición enteral exclusiva en diversas EII. Estos valiosos manuscritos contribuyen a mejorar el conocimiento sobre la ingesta y composición dietética actual en pacientes con EII, se describen las deficiencias nutricionales existentes, incluida la miopenia, y proporcionan una plataforma de suplementos nutricionales con plausibilidad biológica para ser sometidos a ensayos clínicos adicionales<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONES

La etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal es desconocida, pero se han propuesto la interacción de diversos factores ambientales que generan alteraciones

a nivel de la respuesta inflamatoria hacia antígenos lumenales en el intestino de personas genéticamente susceptibles. Los principales mecanismos involucrados con el desarrollo de la enfermedad inflamatoria descritos hasta la fecha incluyen: alteración de la barrera mucosa, defecto en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta, defecto de la inmunoregulación y pérdida de la tolerancia inmunológica, alteración de la respuesta inmune innata y adaptativa y sobreproducción de mediadores bioquímicos proinflamatorios en los que se incluyen citocinas y quimioquinas principalmente.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los editores de esta excelente obra y en especial al doctor Kazuo Yamamoto su invitación para permitirme contribuir al conocimiento de este interesante campo de la gastroenterología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto-Furusho JK. Enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Gastroenterol Mex. 2011;76(Suppl 1):75-9.
2. Matricon J, Barnich N, Ardidi D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Self Nonsel. 2010;1(4):299-309.
3. Verstockt B, Smith KG, Lee JC. Genome-wide association studies in Crohn's disease: Past, present and future. Clin Transl Immunology. 2018;7(1):e1001.
4. Latiano A, Palmieri O, Corritore G, et al. Variants at the 3p21 locus influence susceptibility and phenotype both in adults and early-onset patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2010;16(7):1108-17.
5. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, et al. Polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and the HLA-DRB1 locus in Mexican Mestizo patients with ulcerative colitis. Immunol Lett. 2004;95(1):31-5.
6. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, et al. Clinical and genetic heterogeneity in Mexican patients with ulcerative colitis. Hum Immunol. 2003;64(1):119-23.
7. Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. Gut. 2004;53(7):987-92.
8. Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. Nature. 2020;578(7796):527-39.
9. Camarillo GF, Goyon EI, Zuñiga RB, et al. Gene Expression Profiling of Mediators Associated with the Inflammatory Pathways in the Intestinal Tissue from Patients with Ulcerative Colitis. Mediators Inflamm. 2020:1-11.
10. Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. Immunoregulatory Pathways Involved in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(9):2188-93.
11. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease. Inflamm Bowel Dis. Mayo Clin Proc. 2019;94(1):155-65.
12. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin 35 (IL-35) and IL-37: Intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with Inflammatory Bowel Disease. Cytokine. 2015;75(2):389-402.
13. Laukoetter MG, Nava P, Nusrat A. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterology. 2008;14(3):401-7.
14. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):39-49.
15. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. World J Gastroenterology. 2006;12(30):4807-12.

16. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448(7152):427-34.
17. Sykes AP, Brampton C, Klee S, et al. An investigation into the effect and mechanisms of action of nicotine in inflammatory bowel disease. *Inflamm Res*. 2000;49(7):311-9.
18. Yadav P, Ellinghaus D, Rémy G, et al. Genetic Factors Interact with Tobacco Smoke to Modify Risk for Inflammatory Bowel Disease in Humans and Mice. *Gastroenterology*. 2017;153(2):550-65.
19. Picazo-Ferrera K, Bustamante-Quan Y, Santiago-Hernández J, et al. [The role of appendectomy in the ulcerative colitis in Mexico]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76(4):316-21.
20. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;37(5):668-73.
21. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(12):1311-21.
22. Fang WF, Broughton A, Jacobson ED. Indomethacin-induced intestinal inflammation. *Am J Dig Dis*. 1977;22(9):749-60.
23. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology*. 1987;93(3):480-9.
24. Thayer WR Jr, Chitnavis V. Inflammatory bowel disease. The case for an infectious etiology. *Med Clin North Am*. 1994;78(6):1233-47.
25. Pounder RE. The pathogenesis of Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 1994;29 Suppl 7:11-5.
26. Chen W, Li D, Paulus B, et al. Detection of *Listeria monocytogenes* by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(10):1145-50.
27. Schwartz D, Shafran I, Romero C, et al. Use of short-term culture for identification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in tissue from Crohn's disease patients. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6(6):303-7.
28. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127(2):412-21.
29. Uzoigwe JC, Khaita ML, Gibbs PS. Epidemiological evidence for *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* as a cause of Crohn's disease. *Epidemiol Infect*. 2007;135(7):1057-68.
30. Chamberlin W, Graham DY, Hulten K, et al. Review article: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* as one cause of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):337-46.
31. Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RS. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1994;39(3):555-60.
32. Raman M, Ghosh S. Diet and Nutrition in IBD-Progress and Gaps. *Nutrients*. 2019;11(8):1740.

CAPÍTULO  
**22**

## Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal

Azucena Isabel Casanova Lara

### RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica de origen multifactorial. Sus principales subtipos son la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable (CI). El diagnóstico consiste en un conjunto de hallazgos clínicos representativos de CUCI o EC, de laboratorio con estudios en la sangre y las heces fecales, complementando con biomarcadores que pueden sugerir la enfermedad, estudios endoscópicos como la ileocolonoscopía, la enteroscopia y la cápsula endoscópica, con sus indicaciones y contraindicaciones. Los estudios de imagen se realizan en caso se sospecha de EC para evaluar la extensión de la enfermedad. Los hallazgos histológicos confirman la enfermedad, pero existen casos en los que no son concluyentes. Hasta la actualidad no existe un criterio único absoluto para realizar el diagnóstico; continúa siendo un reto para el especialista.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal. Diagnóstico. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Ileocolonoscopía. Calprotectina fecal. Diagnóstico diferencial.

### INTRODUCCIÓN

La EII es una enfermedad idiopática, crónica y progresiva durante toda la vida, que se manifiesta con periodos de enfermedad activa o recaídas que alternan con periodos de enfermedad inactiva o remisión, los cuales son de intervalos de tiempo diferente en cada paciente; hasta el momento continúa siendo incurable a nivel mundial.

Se considera multifactorial por la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales, que provocan una regulación diferente de la respuesta inmune a la microbiota intestinal del hospedero.

Los principales subtipos de la EII son la CUCI, la EC y la CI<sup>1</sup>.

Actualmente no existe un criterio único o absoluto que sea exclusivo para su definición, por lo que el diagnóstico de EII consiste en un conjunto de hallazgos clínicos, de laboratorio, endoscópicos, de imagen e histológicos<sup>2</sup>.

En poblaciones de baja incidencia, ante la sospecha de EII, es indispensable excluir enfermedades más comunes<sup>3,4</sup>.

El diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye enfermedades de origen funcional, infeccioso, neoplasias, isquemia intestinal, diverticulitis, enteritis, tuberculosis y otras múltiples enfermedades intestinales con un cuadro clínico similar, intermitente, de larga evolución y modificado por tratamientos previos. Un interrogatorio y una exploración física adecuados dan elementos básicos para sospechar EII, y la presencia de síntomas extraintestinales incluso antes de la aparición de síntomas digestivos apoya el diagnóstico; sin embargo, continúa siendo un reto para el especialista que se enfrenta a estos pacientes<sup>5</sup>.

Este capítulo se enfoca en el abordaje diagnóstico de la EII. Se deben realizar diferentes estudios para confirmar la enfermedad o identificar el subtipo y otros para conocer la extensión y la gravedad. No es suficiente con tener el diagnóstico de CUCI o EC para iniciar el tratamiento; para modificar el pronóstico y planear la vigilancia es indispensable conocer la actividad y la extensión de la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO DE COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

La CUCI es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación crónica de la mucosa del colon desde el recto, se extiende de forma continua de manera distal a proximal, puede involucrar toda la mucosa del colon hasta la región del ciego y en algunos casos puede afectar al íleon terminal.

El diagnóstico se debe realizar con el adecuado interrogatorio durante la historia clínica, que sigue siendo fundamental para documentar el inicio o forma de aparición de los síntomas. Se debe identificar la primera manifestación de la enfermedad (intestinal o extraintestinal) para determinar su evolución, así como la modificación de la enfermedad y los tratamientos recibidos en diferentes momentos, como antibióticos, antiparasitarios o antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, pues, según se ha demostrado, en algunos pacientes con sintomatología leve conllevan una mejoría del cuadro clínico. Respecto a la CUCI, en más del 90% de los casos se ha documentado la reaparición de los síntomas, que pueden ser los mismos o más graves y que el paciente suele referir como sentirse peor a pesar de haber recibido medicamentos. La presencia de síntomas o enfermedad activa en los primeros dos años se relaciona con un peor curso de la enfermedad a futuro<sup>6</sup>.

Los antecedentes familiares son muy importantes por el factor genético que participa en esta enfermedad o la relación con otras enfermedades de origen autoinmune como lupus, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, etc. Se debe interrogar sobre viajes recientes a lugares con alta incidencia de gastroenteritis infecciosa, tabaquismo, esquema de vacunación, apendicectomía previa y factores de riesgo para tuberculosis y/o VIH<sup>2</sup>.

Los síntomas más comunes son: dolor abdominal de tipo cólico que puede o no modificarse con las evacuaciones, sangrado rectal, cambios en la consistencia de las evacuaciones a diarrea o estreñimiento, acompañarse de moco, dificultad para evacuar, urgencia, pujo y tenesmo por la afección del recto, síntomas de predominio nocturno, fiebre, pérdida de peso, astenia, adinamia y modificación de la actividad laboral o la vida social.

En la exploración física es importante realizar una inspección general buscando pérdida de peso, ataque al estado general, palidez, estado nutricional y signos vitales identificando la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica y la temperatura. En la exploración del abdomen se deben buscar cicatrices de cirugías previas, intencionadamente dolor a la palpación con signo a la descompresión positiva, peristalsis modificada y otros signos de obstrucción intestinal o de mayores complicaciones como datos de abdomen

agudo por megacolon tóxico o perforación intestinal, que son las complicaciones más graves de la CUCI<sup>7</sup>.

En la primera consulta el tacto rectal es la única forma de descartar enfermedad anal como fisuras, fístulas, tumores, abscesos u otras causas de los síntomas, por lo que siempre se deberá realizar con los cuidados éticos del médico y el paciente.

Hasta el 20% de los pacientes con EII tienen manifestaciones extraintestinales e incluso en el 10% de los casos pueden estar presentes antes de que empiecen los síntomas de la EII, por lo que ante la sospecha de CUCI se deben buscar otras manifestaciones extraintestinales, principalmente aftas orales, artropatía, lesiones características de eritema nodoso o pioderma gangrenoso en la piel y manifestaciones oftálmicas como uveítis o epiescleritis, lo que nos ayudará a complementar el diagnóstico de EII<sup>8,9</sup>. Ante la presencia de disnea, palpitations, palidez, taquicardia o fiebre, hay que considerar ofrecer atención hospitalaria de forma oportuna por la manifestación grave de la enfermedad que se puede presentar hasta en el 15% de los pacientes que debutan con la enfermedad.

## Estudios de laboratorio y gabinete

Los pacientes con sospecha de EII por dolor abdominal y diarrea de tipo inflamatoria de más de cuatro semanas u otros deben tener un protocolo completo de exámenes de laboratorio que incluyan muestras de sangre, heces fecales, cultivos, estudios radiológicos, endoscópicos, tomográficos o de resonancia magnética. Los estudios complementarios deben incluir marcadores de la actividad de la enfermedad, conocer el estado nutricional y de inmunizaciones del paciente, e incluso la búsqueda de tuberculosis latente.

En caso de sospecha de CUCI, los estudios de laboratorio incluyen: biometría hemática, la cual puede encontrar una elevación de los leucocitos como respuesta a la inflamación, niveles de hemoglobina disminuidos asociados a una deficiencia de hierro, vitamina B<sub>12</sub> o folatos, o anemia relacionada con la enfermedad crónica y trombocitosis asociada a la respuesta inflamatoria<sup>10,11</sup>, química sanguínea con pruebas de funcionamiento hepático (por enfermedad hepática asociada), albúmina, hierro (en presencia de inflamación de niveles > 100 µg/l y saturación de transferrina < 20% indica anemia por enfermedad crónica), tiempos de coagulación, electrolitos séricos, niveles de vitamina B<sub>12</sub>, determinación de VIH, hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr, etc.

Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) por su origen continúan siendo marcadores de inflamación no específicos para la EII. La PCR y la VSG elevadas no nos



ayudan a diferenciar la EII de otras enfermedades infecciosas o de otro origen como la artritis reumatoide, el lupus, la pancreatitis, el infarto agudo de miocardio, etc.<sup>12-14</sup>. Se consideran herramientas complementarias que se relacionan con la actividad de la EII. En el caso de la CUCI, la PCR ha demostrado mejor correlación con actividad grave de la enfermedad y baja correlación en pacientes con enfermedad limitada al recto. Uno de cada tres pacientes con actividad clínica y endoscópica tiene niveles normales de PCR<sup>2</sup>.

Los estudios en las heces como el coprológico con conteo de leucocitos, búsqueda de sangre oculta en las heces, moco y más determinaciones nos permiten identificar el comportamiento inflamatorio de la diarrea, así como el cultivo de heces fecales en búsqueda de infecciones parasitarias, bacterianas y/o virales como *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, etc., además de descartar *Clostridium difficile* (CD)<sup>15</sup>. Se debe realizar la detección de tuberculosis con los recursos disponibles: radiografía de tórax, derivado proteico purificado (PPD), QuantiFERON-tuberculosis (TB), prueba molecular de reacción en cadena de polimerasa (PCR) u otros.

En cuanto a los marcadores serológicos, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón perinuclear (p-ANCA), que se encuentran en más del 65% de los pacientes con CUCI, y los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina G (IgG), en menos del 10%, son útiles para diferenciar entre CUCI y EC. Sin embargo, no se sugiere realizar estos marcadores de rutina en el abordaje diagnóstico por su baja sensibilidad para la EII<sup>16,17</sup>.

La calprotectina fecal (CF) es el marcador ideal de inflamación intestinal al ser una proteína vinculada al calcio, principalmente derivada de neutrófilos, excretada en las heces y estable hasta por una semana<sup>18</sup>; se correlaciona con los hallazgos endoscópicos de la enfermedad de acuerdo a los índices de gravedad (Índice de la Clínica Mayo) y se utiliza en el diagnóstico, seguimiento y vigilancia de la respuesta al tratamiento de la EII<sup>19,20</sup>. Un nivel de corte mayor a 150-200 µg/g de heces nos ayuda a diferenciar entre enfermedades de origen funcional, pero no entre enfermedades inflamatorias de otro origen como las infecciosas, la isquemia o el uso de AINE<sup>21,22</sup>. Otros marcadores son lactoferrina, anti-*outer membrane protein C* (OmpC) y anticuerpos contra la flagelina (CBir1)<sup>23</sup>.

## Estudios de imagen

Se utilizan estudios como la radiografía o la tomografía del abdomen en pacientes con síntomas graves, durante la hospitalización, para la búsqueda de complicaciones como obstrucción, perforación intestinal y megacolon tóxico.

## Endoscopia

Ante un paciente con sintomatología de EII, marcadores de inflamación elevados, sin datos de enfermedad grave o complicada, la ileocolonoscopia con luz blanca, de alta definición y cromoendoscopia es el estudio ideal para evaluar la inflamación, extensión y/o datos de enfermedad crónica en la mucosa del colon. Requiere una adecuada preparación intestinal previa al estudio para ser de utilidad. Los cambios en la mucosa del colon son: eritema, congestión vascular, pérdida del patrón vascular (PV), mucosa granular o nódulos finos, erosiones, úlceras, friabilidad y hemorragia espontánea; estos últimos predicen el curso grave de la enfermedad. Durante la ileocolonoscopia se deben tomar al menos dos biopsias de los seis segmentos diferentes: íleon terminal, colon ascendente, transverso, descendente, sigmoide y recto, además de biopsias de lesiones encontradas como pólipos, úlceras, estenosis, etc.<sup>24</sup>. Los hallazgos suelen empezar en el recto de forma continua y confluyente en dirección de distal a proximal; sin embargo, se ha reportado que hasta el 3% de los pacientes pueden tener el recto respetado o sin hallazgos endoscópicos. Los hallazgos en el recto y el colon sigmoide que respeta el colon proximal al ángulo esplénico pueden tener afección de tipo en parche en la región del ciego; otros hallazgos característicos pueden ser la inflamación del orificio apendicular, la inflamación de la válvula ileocecal y hasta en el 20% de los casos una ileítis por reflujo en pacientes con colitis extensa<sup>25,26</sup>.

En los pacientes hospitalizados por EII con síntomas de gravedad, está indicada la realización de una rectosigmoidoscopia diagnóstica con toma de biopsias para confirmar el diagnóstico de la enfermedad y excluir otras entidades como CMV y CD. En estos casos la ileocolonoscopia se deberá realizar al mejorar las condiciones del paciente en el primer año de diagnóstico con el objetivo de ofrecer el mejor tratamiento, conocer el riesgo de desarrollo de displasia y modificar el pronóstico de la enfermedad<sup>27</sup>.

Los fenotipos de la CUCI con respecto a la extensión de la enfermedad por vía endoscópica se clasifican de acuerdo a la clasificación de Montreal, que nos ayuda a predecir el curso de la enfermedad; la E3 o colitis extensa tiene mayor riesgo de colectomía a los cinco años y de progresión a cáncer de colon que la colitis izquierda o proctitis. La extensión de la enfermedad se puede modificar durante el curso de la enfermedad; el 10% de los pacientes con Montreal E1 o proctitis al inicio del diagnóstico desarrollarán a futuro una colitis extensa. El monitoreo y tratamiento adecuado puede disminuir la extensión de la enfermedad, pero se sugiere siempre la vigilancia de acuerdo a la extensión inicial, y en los estudios endoscópicos posteriores hay

**Tabla 1. Clasificación de Montreal para la CUCI**

	<b>E1</b>	<b>E2</b>	<b>E3</b>
Distribución	Proctitis ulcerosa	Colitis izquierda o distal	Colitis extensa o pancolitis
Hallazgos en la endoscopia	Hallazgos limitados al recto o dislates en la unión rectosigmoidea	Hallazgos de forma distal al ángulo esplénico	Hallazgos de forma proximal a la flexura esplénica

Adaptado de Satsangi, et al.<sup>69</sup>.**Tabla 2. Índice cuantitativo diseñado a partir de los criterios de Truelove y Witts**

<b>Criterios clínicos o de laboratorio</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Evacuaciones	< 4	4-6	> 6
Sangre en las evacuaciones	-	++	++++
Hemoglobina (hombre/mujer)	> 14/> 12	10-14/10-12	< 10/< 10
Albúmina	> 32	30-32	< 30
Fiebre (°C)	< 37	37-38	> 38
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	< 80	80-100	> 100
VSG	< 15	15-30	> 30
Leucocitos (x1,000)	< 10	10-13	> 13
Potasio (mEq/l)	< 3.3	3.8	< 3.8

Sin actividad: < 11  
Actividad leve: 11-15  
Actividad moderada: 16-21  
Actividad grave: 22-27

Adaptado de Gomollón F, García-López S, Sicilia B, et al. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. Gastroenterol Hepatol. 2013;36(2):104-14.

**Tabla 3. Índice de la Clínica Mayo Total**

<b>Criterio clínico</b>	<b>Valor en puntaje</b>
Número de evacuaciones	0: normal para ese paciente 1: 1-2 evacuaciones por día más de lo normal para ese paciente 2: 3-4 evacuaciones por día más de lo normal para ese paciente 3: ≥ 5 deposiciones más de lo normal para ese paciente
Sangrado rectal	0: negativo 1: estrias de sangre en menos de la mitad de las deposiciones 2: sangre franca en más de la mitad de las deposiciones 3: principalmente sangre
Score endoscópico	0: mucosa normal 1: eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad y granularidad leve 2: eritema, friabilidad, pérdida del patrón vascular, erosiones, pus 3: ulceración, hemorragia espontánea y pus
Valoración global del médico	0: normal 1: leve 2: moderado 3: severo

Remisión: ≤ 2  
Enfermedad leve: 3-5  
Enfermedad moderada: 6-9  
Enfermedad grave: 10-12

Adaptado de Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;1:CD011450.

que tomar biopsias en una mucosa aun con apariencia endoscópica normal (Tabla 1).

La escala de Truelove y Witts continúa utilizándose para evaluar la actividad clínica de la enfermedad, pero ya contamos con herramientas que utilizan criterios clínicos y

endoscópicos de mayor correlación con la gravedad de la enfermedad, como el Índice de Mayo Total. Para clasificar la actividad endoscópica se sugiere utilizar el Índice Endoscópico de Severidad en la Colitis Ulcerosa (UCEIS) y el Índice Colonoscópico de Gravedad de la Colitis Ulcerosa<sup>28,29</sup> (Tablas 2-4).

**Tabla 4. Índice Endoscópico de Severidad en la Colitis Ulcerosa (UCEIS)**

PV	0: normal 1: borramiento parcelar 2: pérdida del PV	Capilares normales o márgenes borrosos Borramiento parcelar Borramiento completo
Sangrado	0: no 1: mucoso 2: luminal leve 3: luminal grave	No se observa sangre Restos de sangre coagulada que se lava Escasa sangre fresca en la luz intestinal Sangrado franco por encima del endoscopio o luego de lavar o proveniente de una mucosa hemorrágica
Erosiones/ úlceras	0: no 1: erosión 2: úlcera superficial 3: úlcera profunda	Mucosa normal Disminuidos defectos de continuidad < 5 mm de borde plano Úlceras superficiales > 5 mm discretas cubiertas de fibrina Úlcera profunda con borde sobreelevado
Remisión endoscópica: 0; respuesta: disminución $\geq$ 2 puntos		
<small>Adaptado de Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. Gastroenterology. 2013;145:987-95.</small>		

**Tabla 5. Score de Riley Modificado por Reagan, et al. (2005)**

Actividad	Características histológicas de actividad (resumidas)
Ninguna	0 neutrófilos en el epitelio = ninguno
Leve	1: neutrófilos en el epitelio < 25% de las criptas involucradas 2: neutrófilos en el epitelio $\leq$ 25 a $\geq$ 75% de las criptas involucradas 3: neutrófilos en el epitelio > 75% de las criptas involucradas
Moderada	4: neutrófilos en la lámina propia = leve pero inequívoco aumento 5: neutrófilos en la lámina propia = aumento moderado 6: neutrófilos en la lámina propia = marcado aumento
Severa	Erosión o ulceración = presente
<small>Adaptado de Magro, et al.<sup>31</sup>.</small>	

## Histología

Los hallazgos histológicos se correlacionan con la duración de la enfermedad, la edad del paciente y el tratamiento recibido. Las biopsias deben ser adecuadamente etiquetadas, enviadas por separado de acuerdo al sitio, fijadas en formol al 10% y con inclusión en parafina. Se evalúan principalmente cuatro categorías: arquitectura de la mucosa, celularidad de la lámina propia, infiltración celular y anormalidad del epitelio. La CUCI se caracteriza por la distorsión de la cripta, criptitis y/o abscesos cripticos, infiltrado inflamatorio de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas, plasmocitosis basal difusa, erosiones del epitelio superficial, metaplasia de células de Paneth, disminución de la mucina, hipertrofia de la muscular de la mucosa y/o submucosa, atrofia de la mucosa y mucosa irregular o vellosa en enfermedades más avanzadas. La plasmocitosis basal focal o difusa se considera el hallazgo más característico de la CUCI por estar presente en más del 38% de los pacientes a las dos semanas de inicio de los síntomas. El diagnóstico con hallazgos histológicos característicos se realiza en el 75% de los pacientes<sup>30,31</sup>. Actualmente existen puntajes histológicos que nos ayudan a evaluar el pronóstico de la enfermedad y predecir la remisión, cirugía o malignidad. Algunos de ellos son el

Índice de Riley, el Índice de Riley Modificado, el Índice de K. Gobes y el Score de Robarts y Nancy, con mayor nivel de validación<sup>32-34</sup> (Tabla 5).

## Clasificación de la actividad

Los índices de actividad clínica más utilizados y confiables en la CUCI son el Índice de Truelove y Witts y la Puntuación Parcial de la Clínica Mayo. La presencia de criterios de gravedad requiere tratamiento y vigilancia hospitalaria<sup>35</sup> (Tabla 6).

Existen múltiples escalas para clasificar la enfermedad con valores clínicos, endoscópicos e histológicos que cada vez más predicen el curso de la enfermedad, pero en el momento de evaluar la calidad de vida se quedan muy limitadas. Actualmente se están desarrollando cuestionarios estandarizados escritos por los pacientes sin participación del médico medidas de resultados relacionado al paciente (PROM) que realmente reflejen el estatus universal de la enfermedad<sup>36-38</sup>.

Ante un paciente con un cuadro clínico característico, marcadores de inflamación elevados, endoscopia con reporte de hallazgos característicos y criterios histológicos descritos, podremos iniciar el tratamiento de acuerdo a

la actividad de la enfermedad y ofrecerle de forma temprana y oportuna la oportunidad de modificar la historia natural de la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

La EC se caracteriza por ser una enfermedad crónica, por la inflamación de la mucosa a cualquier nivel del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, con una extensión que puede ser discontinua o en parches, mucosa sana que alterna con mucosa inflamada y que afecta a capas más profundas hasta poder afectar toda la pared intestinal provocando estenosis o perforación<sup>39</sup>; la afectación ileocecal es la más frecuente.

Al igual que en la CUCI, en el momento de sospechar EC, son fundamentales el interrogatorio completo, la exploración física y la exclusión de otras entidades de origen granulomatoso.

Los síntomas que pueden sugerir EI de tipo EC dependen del sitio afectado; en el esófago y el estómago se presenta con síntomas como disfgia, náusea y vómito; en el intestino, con diarrea, dolor abdominal, obstrucción o subobstrucción intestinal por estenosis y, en caso de involucro de la mucosa colónica, se puede manifestar como rectorragia, oclusión intestinal, absceso abdominal, perforación intestinal, fístulas o enfermedad perianal<sup>40</sup>. En la mayoría de los pacientes se presentan síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, fatiga, astenia y adinamia<sup>2</sup>.

Las estenosis en la EC pueden ser por inflamación, como actividad de la enfermedad (responderán al tratamiento médico), o por evolución crónica con fibrosis (de acuerdo a sus características, se pueden tratar por vía endoscópica o quirúrgica).

En la exploración física se debe buscar de manera intencionada el estado nutricional deteriorado por una malabsorción secundaria al daño de la mucosa intestinal de la enfermedad; en la toma de signos vitales, taquicardia, hipotensión y disnea como datos de compromiso hemodinámico; en la exploración del abdomen, datos de oclusión intestinal, tumores o fístulas, que en ocasiones son enterocutáneas, que nos guíen hacia el diagnóstico<sup>41,42</sup>. Durante el tacto rectal es indispensable buscar datos de actividad perianal con fisuras, fístulas o abscesos característicos de la enfermedad, que suelen ser cóncicos, de localización maligna y/o complicados<sup>43</sup>. Durante el tacto rectal es indispensable buscar datos de actividad perianal con abscesos, fisuras o fístulas que suelen ser crónicas, de localización maligna y/o complicadas. Se han reportado hasta en el 21 a 54% de los pacientes. Las fístulas pueden ser simples o complejas, definidas como intraesfinterianas o

**Tabla 6. Índice de la Clínica Mayo Parcial**

Criterio clínico	Valor en puntaje
Número de evacuaciones	0: normal para ese paciente 1: 1-2 evacuaciones por día más de lo normal para ese paciente 2: 3-4 evacuaciones por día más de lo normal para ese paciente 3: $\geq 5$ deposiciones más de lo normal para ese paciente
Sangrado rectal	0: negativo 1: estrías de sangre en menos de la mitad de las deposiciones 2: sangre franca en más de la mitad de las deposiciones 3: principalmente sangre
Valoración global del médico	0: normal 1: leve 2: moderado 3: severo
Remisión: $\leq 1-2$ Enfermedad leve: 2-4 Enfermedad moderada: 5-6 Enfermedad grave: 7-9	

Adaptado de Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria Intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. Acta Gastroenterol Latinoam. 2019;(49).

supraesfinterianas, con múltiples aberturas externas y/o asociadas a abscesos, fístulas rectovaginales o estenosis anorrectales.

Las manifestaciones extraintestinales son más comunes en la EC que en la CUCI; las más comunes son las que afectan al sistema musculoesquelético y las aftas orales, por lo que la exploración general nos podrá ayudar ante la sospecha de la enfermedad<sup>9,41</sup>.

En el momento de sospechar EC, se deben realizar exámenes de laboratorio, al igual que en el abordaje de la CUCI. En la biometría hemática se puede encontrar una trombocitosis secundaria a una inflamación crónica y anemia<sup>44</sup>, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, marcadores de inflamación como PCR, que se correlaciona con la actividad de la enfermedad, biomarcadores como CF, con una buena correlación siempre y cuando la enfermedad afecte al colon, estudios en heces, cultivos, panel viral y búsqueda de infecciones como tuberculosis, CMV, VIH, etc.<sup>12</sup>. Los ASCA positivos y los p-ANCA negativos suelen sugerir EC, pero no se sugiere realizarlos de rutina en el abordaje diagnóstico<sup>2</sup>.

## Clasificación de la actividad clínica de la enfermedad de Crohn

Es difícil determinar con exactitud la actividad de la EC. Existen diferentes herramientas para ello, como el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI), que se

**Tabla 7. Clasificación de Montreal para la EC**

Edad al diagnóstico	A1	A2	A3	
Años	Menor de 16	Entre 17 y 40	Más de 40	
Localización	L1	L2	L3	+ L4
Segmento afectado	Ileal	Colónico	Ileocolónico	Tracto digestivo superior
Comportamiento	B1	B2	B3	+ p
	No estenosante, no penetrante	Estenosante	Penetrante	Enfermedad perianal

*Adaptado de Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, et al Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. Acta Gastroenterol Latinoam. 2019;(49).*

utiliza en ensayos clínicos o sólo con fines de investigación. Un puntaje del CDAI < 150 puntos indica remisión; de 150 a 220, actividad leve; de 220 a 450, actividad moderada, y > 450 puntos, actividad grave<sup>45</sup>.

Otra herramienta para calcular la actividad de la enfermedad de forma más sencilla es el Índice de Harvey-Bradshaw (HB), que se utiliza más frecuentemente en la práctica clínica. Consta de un rango de 0-19; un puntaje  $\geq 5$  puntos indica actividad leve y equivale a un CDAI > 150;  $\geq 7$ , actividad severa y equivale a un CDAI  $\geq 220$ . La actividad clínica de la enfermedad se determina de acuerdo al puntaje de HB con criterios clínicos; un puntaje  $\leq 4$  indica remisión de la enfermedad y es complementario a los hallazgos objetivos de actividad de la enfermedad endoscópica, por imagen o niveles de CF<sup>46</sup> (Tabla 7).

El plan de estudios complementarios en caso de sospecha de EC se debe guiar de acuerdo a la sintomatología del paciente: si presenta un predominio de diarrea o rectorragia, el estudio a seguir es la ileocolonoscopia, pero cuando predomina el dolor abdominal y la náusea, son prioritarios los estudios de imagen.

## Endoscopia

La ileocolonoscopia con biopsias de todas las regiones del colon, incluyendo el íleon y el recto, es el estudio indicado. Las características endoscópicas de la EC son las siguientes: inflamación de la mucosa en parches desiguales o lesiones discontinuas, úlceras longitudinales, erosiones aftoides, aspecto de la mucosa del íleon o el colon en empedrado, presencia de estenosis, fístulas, lesiones en la región perianal y frecuentemente mucosa del recto sin lesiones o respetada. Al igual que en la CUCl, si el paciente presenta síntomas de complicaciones de la enfermedad, se debe optar por la rectosigmoidoscopia flexible<sup>47-49</sup>.

Existen múltiples índices para determinar la actividad endoscópica de la EC. El Índice Endoscópico de Gravedad de la Enfermedad de Crohn y la Puntuación Endoscópica

Simplificada para la Enfermedad de Crohn son puntajes validados que se utilizan en ensayos clínicos<sup>50,51</sup>.

En todos los pacientes con sospecha de EC de forma posterior a la ileocolonoscopia se deben realizar estudios complementarios para confirmar la extensión de la enfermedad.

## Endoscopia digestiva alta

El involucro del sistema digestivo superior se ha reportado en el 13-16% y casi siempre se acompaña de actividad en el intestino delgado o el colon, por lo que en pacientes con dispepsia, vómito y náuseas se debe realizar una endoscopia digestiva alta en búsqueda de hallazgos endoscópicos de EC como gastritis focal, y siempre se debe realizar en caso de enfermedad celíaca concomitante<sup>52</sup>.

Todos los pacientes con diagnóstico reciente de EC deben ser sometidos a una evaluación del intestino delgado, ya sea por imagen, tomografía de abdomen, resonancia magnética y/o ultrasonido. Se ha reportado que el 15% de los pacientes pueden tener complicaciones como fístulas, flemones o abscesos. Los estudios de imagen nos ayudan a detectar el comportamiento de la enfermedad de tipo inflamatorio, obstructivo o fistulizante<sup>53</sup>. La enterografía por tomografía o resonancia magnética son el estándar para evaluar la actividad y extensión de la enfermedad en el intestino delgado<sup>54</sup>. Antes del estudio hay que distender el intestino con medio de contraste intraluminal por enteroclisia para la enterografía y administrar medio de contraste intravenoso.

La precisión diagnóstica de alteraciones intraluminales y extraluminales tiene una sensibilidad y especificidad del 85 al 95% para la enterografía por tomografía, por resonancia magnética y por ultrasonido del intestino delgado<sup>55,56</sup>. Los pacientes con EC se exponen más del doble a la radiación ionizante que los pacientes con CUCl; los de mayor riesgo son los niños y los jóvenes, por lo que en esta población se deberán realizar estudios de imagen por resonancia magnética o ultrasonido<sup>57</sup>.



Los hallazgos radiológicos que se relacionan con la actividad de la enfermedad son: aumento del espesor de la pared intestinal o engrosamiento, edema de pared, realce de la pared intestinal posterior a la administración del medio de contraste y de los vasos mesentéricos, signo del peine, úlceras, nódulos linfáticos, estenosis, fístula o perforación<sup>58</sup>. En caso de hallazgos de estenosis, está indicada la endoscopia con toma de biopsia siempre que sea segura para excluir cáncer<sup>40</sup>.

### Endoscopia con cápsula endoscópica del intestino delgado

La cápsula endoscópica evalúa el intestino con una preparación previa de forma menos invasiva que los estudios endoscópicos y una tolerancia adecuada<sup>59</sup>. En algunos estudios se ha reportado un mejor rendimiento diagnóstico que la enterografía por tomografía (68 vs. 21%) y la ileocolonoscopia (47 vs. 25%) ante la sospecha de EC<sup>60</sup>. El riesgo de retención de la cápsula es bajo (aproximadamente del 1.5%) en pacientes con sospecha de EC sin datos de estenosis. Las contraindicaciones son: estenosis, obstrucción intestinal y trastornos de la deglución. Se indica en caso de sospecha de EC, marcadores de inflamación elevados, sin consumo de analgésicos no esteroideos por un mes y estudios de imagen normales<sup>61</sup>. La probabilidad de diagnóstico positivo disminuye en pacientes con sospecha de EC con CF < 50  $\mu$ /g. Actualmente hay dos índices validados, el Índice de Actividad de la Cápsula Endoscópica para la Enfermedad de Crohn y el Puntaje de Lewis, que evalúan la actividad de la enfermedad y que evalúan la actividad de la enfermedad y el grado de afectación del intestino delgado.

La utilidad de la cápsula endoscópica en pacientes con EII de tipo indeterminada o inclasificable es en el hallazgo de hasta en el 25% de estos pacientes hallazgos sugestivos de EC que justifiquen el cambio de tratamiento y vigilancia<sup>62,63</sup>.

### Enteroscopia

La enteroscopia asistida por balón permite la evaluación y toma de biopsia del intestino delgado. Tiene un rendimiento diagnóstico del 63.4% en la sospecha de EC, probablemente más elevado que el de la enterografía por resonancia magnética. Sin embargo, es de alto costo, invasiva y de alto riesgo. Está indicada en la sospecha de EC con estenosis que requieran un abordaje endoscópico terapéutico, tratamiento de hemorragia, tumores, extracción de cápsula, etc.<sup>64,65</sup>. Las estenosis con mayor éxito en el tratamiento endoscópico son las cortas (< 4 cm) y las estenosis posquirúrgicas después de haber excluido el cáncer<sup>66</sup>.

**Tabla 8. Índice de HB**

Índice de HB de la EC	
Bienestar general	0: muy bueno 1: levemente por debajo del promedio 2: malo 3: muy malo 4: pésimo
Dolor abdominal	0: ninguno 1: leve 2: moderado 3: severo
Evacuaciones	Número de evacuaciones líquidas por día
Complicaciones	Artralgia Uveítis Eritema nodoso Aftas Pioderma gangrenoso Fisura anal Nueva fístula Absceso Se suma un punto por cada una
Actividad clínica: $\geq 5$ Moderada-severa: $\geq 7-8$ Severa: $\geq 16$ Remisión: $\leq 4$ Respuesta: disminución $\geq 3$	
<small>Adaptado de Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet. 1980;1:514.</small>	

### Ultrasonido

Es un estudio no invasivo y sin radiación que nos ayuda a evaluar el intestino delgado y el colon con una alta sensibilidad en manos expertas. Se ha reportado una sensibilidad y una especificidad para el diagnóstico de EC del 79 y el 96%, respectivamente, mejorando al utilizar medio de contraste oral<sup>67,68</sup>.

Para la evaluación de enfermedad anal o perianal los estudios recomendados son la resonancia magnética y el ultrasonido endoanal.

Las características fenotípicas de la enfermedad se caracterizan de acuerdo a la clasificación de Montreal, lo cual nos ayuda a la vigilancia de la enfermedad y a la toma de decisiones oportunamente en el tratamiento médico y/o quirúrgico<sup>69</sup> (Tabla 8).

### Histología

Los hallazgos más característicos se encuentran en pacientes adultos que aún no han recibido tratamiento. El hallazgo de una característica no es suficiente para realizar el diagnóstico de EC<sup>70</sup>. Los más comunes son: alteración en la arquitectura de la cripta focal, inflamación crónica focal o irregular (aumento de linfocitos y células



plasmáticas en la lámina propia) que se puede extender a la submucosa y granulomas sarcoideos no caseosos sin lesión en las criptas, hiperplasia de plexos nerviosos y ganglionitis. El hallazgo de un granuloma acompañado de al menos otra característica sugiere EC. Las características de la EC en las piezas quirúrgicas son: hiperplasia linfoide transmural, alteración segmentaria en la arquitectura de las criptas, disminución de la mucina, inflamación crónica focal o granulomas no relacionados con las alteraciones en las criptas. Tres características sin granulomas o granulomas más una característica son criterios para EC<sup>30,31</sup>. Las biopsias de esófago, estómago y duodeno pueden tener granulomas o inflamación focal. En el estómago sin *Helicobacter pylori* se encuentra infiltrado celular perifoveolar o periglandular de células mononucleares y granulocitos. Los hallazgos histológicos en la EC no se consideran patognomónicos de la enfermedad, se deben acompañar de criterios endoscópicos, imagenológicos, bioquímicos y de evolución clínica.

Se han diseñado puntajes sólo con utilidad pronóstica, como el de Geboes. No es posible valorar por histología la actividad de la enfermedad por contar con un patrón discontinuo en la inflamación del colon, y se debe considerar el error de muestreo<sup>71,72</sup>.

El diagnóstico de EC es un conjunto de múltiples criterios clínicos, de imagen, endoscópicos e histológicos; si los encontramos de forma temprana, tendremos la oportunidad de modificar el curso de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de EI se basa en un abordaje guiado de acuerdo al cuadro clínico y la evolución. Existen múltiples herramientas para realizar el diagnóstico, pero el mal uso o el abuso pueden aumentar el costo de la enfermedad, incrementar riesgos en el paciente y emitir un diagnóstico erróneo. Hacer un diagnóstico temprano, ofrecer un tratamiento óptimo y realizar un monitoreo adecuado de la enfermedad son la única forma de mejorar el pronóstico de los pacientes a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79(4):263-28.
- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017; 82(1):46-84.
- Gomollón F, García S, Sicilia B. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol.* 2012. Elsevier España 11.001.
- Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2004;126:1518-32.
- Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60:571-607.
- Höie O, Wolters F, Riis L, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1692-701.
- Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2007;133:1670-89.
- Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(10):803-18.
- Danese S, Semeraro S, Papa A, Fedail S, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:7227-36.
- Testa A, Rispo A, Romano M, et al. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2016;48:267-70.
- Martin J, Radeke HH, Dignass A, et al. Current evaluation and management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11:19-32.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:580-6.
- Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2063-8.
- Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, et al. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:32-9.
- Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:345-51.
- Riis L, Vind I, Vermeire S, et al. European collaborative study group on inflammatory bowel disease. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:24-32.
- Sachar DB. Biomarkers Task Force of the IOIBD, Role of biomarkers in the study and management of inflammatory bowel disease: A «nonsystematic» review. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:2511-8.
- Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1407-15.
- Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:444-54.
- D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2218-24.
- Lozoya ME, de Las Heras I, Martinez M, et al. Faecal calprotectin, a useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40:125-31.
- Sipponen T, Björkstén CG, Färkkilä M, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:325-31.
- Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, et al. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:742-56.
- Yamamoto JK, Gutierrez Y, López JG, et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83:144-67.
- Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28:125-30.
- Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, et al. Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? *Dis Colon Rectum.* 2005;48:2038-46.
- Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:558-65.
- Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS). *Gut.* 2012;61:535-42.
- Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2015;9:376-81.
- Langner C, Magro F, Driessen A, et al. European society of pathology; European crohn's and colitis foundation. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch.* 2014;464:511-27.

31. Magro F, Langner C, Driessen AJ, et al. European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis*. 2013;7:827-51.
32. Villanacci V, Antonelli E, Geboes K, et al. Histological healing in inflammatory bowel disease: a still unfulfilled promise. *World J Gastroenterol*. 2013;19:968-78.
33. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut*. 2017;66:50-8.
34. Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD011256.
35. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763-86.
36. De Boer M, Grootenhuys M, Derx B, et al. Health-related quality of life and psychosocial functioning of adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:400-6.
37. Bojic D, Bodger K, Travis S. Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in inflammatory bowel disease: new data. *J Crohns Colitis*. 2017;11(Suppl 2):S576-85.
38. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:348-54.
39. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:112-24.
40. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1-s106.
41. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. European crohn's and colitis organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:239-54.
42. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. for the European crohn's and colitis organisation (ECCO), Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649-70.
43. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3458-62.
44. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9:211-22.
45. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122:512-30.
46. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, et al. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:357-63.
47. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:982-1018.
48. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. on behalf of ECCO. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3-25.
49. Khanna R, Levesque BG, Sandborn WJ. IBD: Measuring what counts—endoscopic assessment in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:9-10.
50. Buchner AM, Lichtenstein GR. Editorial: Endoscopic scoring systems in Crohn's disease for evaluation of responsiveness to treatment: are we ready for the prime time of endoscopic assessment? *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1593-5.
51. Khanna R, Bouguen G, Feagan BG, et al. A systematic review of measurement of endoscopic disease activity and mucosal healing in Crohn's disease: recommendations for clinical trial design. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1850-61.
52. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1618-23.
53. Qiu Y, Mao R, Chen BL, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. Computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:134-46.
54. Greenup AJ, Bressler B, Rosenfeld G. Medical imaging in small bowel Crohn's disease—computer tomography enterography, magnetic resonance enterography, and ultrasound: «Which One Is the Best for What?». *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1246-61.
55. Taylor SA, Avni F, Cronin CG, et al. The first joint ESGAR/ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol*. 2017;27:2570-82.
56. Liu W, Liu J, Xiao W, et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of CT and MRI for the evaluation of small bowel Crohn disease. *Acad Radiol*. 2017;24:1216-25.
57. Zakeri N, Pollok RC. Diagnostic imaging and radiation exposure in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:2165-78.
58. Huprich JE, Fletcher JG. CT enterography: principles, technique and utility in Crohn's disease. *Eur J Radiol*. 2009;69:393-7.
59. Rondonotti E, Spada C, Adler S, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy*. 2018;50:423-46.
60. Kopylov U, Yung DE, Engel T, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2017;49:854-63.
61. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. *Gastroenterology*. 2017;152:497-514.
62. Choi M, Lim S, Choi MG, et al. Effectiveness of capsule endoscopy compared with other diagnostic modalities in patients with small bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Gut Liver*. 2017;11:62-72.
63. Monteiro S, Dias de Castro F, Boal Carvalho P, et al. Essential role of small bowel capsule endoscopy in reclassification of colonic inflammatory bowel disease type unclassified. *World J Gastrointest Endosc*. 2017;9:34-40.
64. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, et al. Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;147:334-42.
65. Arulanandan A, Dulai PS, Singh S, et al. Systematic review: Safety of balloon assisted enteroscopy in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8999-9011.
66. Despott EJ, Gupta A, Burling D, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:1030-6.
67. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, et al.; METRIC study investigators. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease [METRIC]: a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:548-58.
68. Dong J, Wang H, Zhao J, et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol*. 2014;24:26-33.
69. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
70. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic Assessment in IBD Part1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64.
71. Geboes K. Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Colorectal Dis*. 2001;3:2-12.
72. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:281-6.

CAPÍTULO  
**23**

## Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Gerardo López Gómez

### RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) cursa con una serie de manifestaciones extraintestinales constituyendo un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan a una diversidad de órganos y sistemas como los músculos esquelético, mucocutáneo, ocular, hepático, entre otros. Por este motivo, la EII se considera una enfermedad inflamatoria sistémica. Hasta el 50% de los pacientes con EII experimentarán al menos una manifestación extraintestinal, que puede presentarse antes de que se diagnostique la EII. Estas manifestaciones siguen el curso de la enfermedad de base y pueden tener un impacto importante en la calidad de vida, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con EII.

**Palabras clave:** Manifestaciones extraintestinales. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa crónica idiopática. Artritis periférica. Eritema nodoso. Uveítis.

### INTRODUCCIÓN

La EII comprende la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI), las cuales se caracterizan por ser padecimientos inflamatorios crónicos con remisiones y exacerbaciones, con un origen multifactorial que incluye factores genéticos, ambientales e inmunológicos<sup>1</sup>.

Por lo general, es posible diferenciar la colitis ulcerosa de la EC por sus manifestaciones clínicas y radiológicas y por los hallazgos endoscópicos e histopatológicos.

Las manifestaciones extraintestinales asociadas con la EC y la CUCI son comunes y ocurren en el 20-50% de los pacientes. Aunque las manifestaciones articulares son las más frecuentes, la cavidad bucal, los ojos, la piel, los huesos, los riñones y el tracto biliar también pueden verse afectados<sup>2</sup>.

La presentación de síntomas extraintestinales varía según el inicio, el sitio y la actividad de la enfermedad intestinal, y pueden ocurrir incluso antes de que se haga el diagnóstico de EII.

La elevada concordancia de manifestaciones extraintestinales de la EII en familiares de primer grado sugiere

una base genética común. En la EC, las manifestaciones extraintestinales son más frecuentes en pacientes con HLA-A2, HLA-DR1 y HLA-DQw5, mientras que en la CUCI los genotipos HLA-DRB1\*0103, HLA-B27 y HLA-B58 estarían relacionados con manifestaciones articulares, cutáneas y oculares<sup>3</sup>.

### MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Aproximadamente una tercera parte de las manifestaciones extraintestinales de la EII afectan a la piel y las mucosas.

El eritema nodoso es la manifestación cutánea más frecuente en la EII, es más habitual en la EC que en la CUCI y aparece generalmente en momentos de actividad de la enfermedad. Clínicamente se caracteriza por la aparición brusca de nódulos subcutáneos múltiples, bilaterales, simétricos, calientes, dolorosos y de coloración rojo-violácea. Estas lesiones se presentan más a menudo en la cara anterior de la pierna, pero pueden aparecer en las pantorrillas, el tronco o la cara. La prevalencia estimada en adultos con EII es del 2-8%, mientras que en los niños

oscila entre el 12.5% en la CUCI y el 56% en la EC<sup>4</sup>. Es una panculitis secundaria a una reacción inmunológica de hipersensibilidad retardada frente a diferentes estímulos antigénicos. Su etiología se desconoce, si bien parece asociarse a cierta predisposición genética (región HLA-B15 del cromosoma 6)<sup>4</sup>.

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica ulcerativa grave de carácter no infeccioso que puede aparecer de forma grave y, en ocasiones, es más incapacitante que la enfermedad subyacente. Su prevalencia oscila entre el 0.5 y el 5% de los pacientes con EII<sup>2</sup>; es más frecuente en la CUCI (entidad en la que aparece con mayor frecuencia) que en la EC. El pioderma gangrenoso puede preceder, coincidir o seguir al diagnóstico de EII. En su forma más típica, se inicia con dolor, seguido de una pústula que rápidamente evoluciona a úlcera, con un centro necrótico estéril rodeado de un borde violáceo. La localización más habitual son las extremidades inferiores, pero puede aparecer en cualquier localización. Se piensa que determinados autoanticuerpos con reactividad cruzada frente a antígenos intestinales desempeñarían un papel importante en su aparición en la EII<sup>5</sup>.

El síndrome de Sweet, o dermatosis neutrofílica febril aguda, se caracteriza por la aparición brusca de una erupción cutánea compuesta por placas o pápulas eritematosas, dolorosas y bien delimitadas de entre 2 y 10 cm de diámetro, su localización puede ser variable o generalizada, y se acompaña con frecuencia de fiebre, leucocitosis y artralgias. Las lesiones aparecen preferentemente en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades, aunque también se han descrito en los dedos, el conducto auditivo externo y la cavidad oral<sup>6</sup>.

Las manifestaciones orales asociadas a EII también incluyen la estomatitis aftosa, la nodularidad mucosa y la pioestomatitis vegetante. Estas manifestaciones se presentan en alrededor del 10% de los pacientes con EII, sobre todo en la EC, y pueden preceder al diagnóstico de esta última<sup>3</sup>.

El tratamiento se basa en el manejo y control de la EII subyacente. Los corticosteroides sistémicos pueden requerirse en casos severos. Las formas recurrentes y resistentes se pueden tratar con inmunomoduladores o terapia biológica con factor de necrosis tumoral (anti-TNF)<sup>15</sup>.

## MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es la enfermedad hepatobiliar más común asociada con la EII: ocurre en el 2-8% de los pacientes adultos con CUCI y con menos frecuencia en la EC. Por el contrario, el 70-90% de los pacientes con colangitis esclerosante tienen CUCI. En

pacientes pediátricos con EII, el diagnóstico generalmente ocurre en la segunda década de la vida, con una edad promedio de 14 años<sup>2</sup>.

La CEP se caracteriza por la inflamación progresiva y fibrosis de segmentos de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos y puede progresar hasta completar la obliteración. Se ha demostrado la susceptibilidad genética. Muchos pacientes son asintomáticos, y la enfermedad se diagnostica inicialmente mediante pruebas de función hepática de rutina que revelan actividades elevadas de fosfatasa alcalina sérica, 5'-nucleotidasa o  $\gamma$ -glutamilo transpeptidasa. Los anticuerpos antinucleares o anti-músculo liso también pueden estar presentes en el suero. El 10-15% de los pacientes adultos presentan síntomas que incluyen anorexia, pérdida de peso, prurito, fatiga, dolor en el cuadrante superior derecho e ictericia; también puede aparecer una colangitis aguda intermitente acompañada de fiebre, ictericia y dolor en el cuadrante superior derecho. Hasta un 17% de pacientes asintomáticos pueden tener signos histológicos de cirrosis en el momento del diagnóstico. La hipertensión portal puede desarrollarse con enfermedad progresiva. Estos síntomas son menos comunes en los niños, en quienes la enfermedad hepatobiliar a menudo se reconoce mediante la detección de rutina de las pruebas de función hepática. Aproximadamente el 11% de los niños con colangitis esclerosante se presentan inicialmente con manifestaciones hepáticas, y la EII asintomática asociada se descubre sólo en una endoscopia posterior. La colangiografía por resonancia magnética (RM) es una prueba diagnóstica de primera línea establecida para la colangitis esclerosante<sup>7,8</sup>.

Diversos estudios sugieren la existencia de un incremento en el riesgo de desarrollar displasia y cáncer colorectal (CCR) en pacientes con CUCI y CEP respecto a los que padecen sólo CUCI. La incidencia acumulada de CCR a los 10, los 20 y los 25 años se ha estimado en el 5, el 30 y el 50%, respectivamente, en los primeros, frente al 2, el 5 y el 10%, respectivamente, en los que padecen sólo CUCI<sup>3</sup>.

Se recomienda realizar una colonoscopia de vigilancia en pacientes con CEP y EII cada 1-2 años después del diagnóstico de CEP. La cromoendoscopia con biopsias dirigidas es la estrategia de vigilancia recomendada.

Las complicaciones de la CEP también incluyen colestasis, colangitis, colecistolitiasis, colangiocarcinoma, osteoporosis, deficiencia de vitaminas y esteatorrea. No se ha demostrado que ninguna terapia médica reduzca el tiempo para el trasplante de hígado, colangiocarcinoma o muerte en la CEP. Aunque el ácido ursodesoxicólico ha mostrado mejora en los niveles anormales de pruebas hepáticas en suero, no ha mostrado beneficio en la histología o en la sobrevida sin trasplante hepático<sup>15</sup>.

El 30-50% de los pacientes con EC desarrollan cálculos biliares, especialmente aquéllos con enfermedad ileal terminal extensa o después de la resección ileal. Como consecuencia de esta enfermedad ileal, estos pacientes forman bilis litogénica debido a la malabsorción de la sal biliar o la pérdida de la circulación enterohepática. La ecografía es la modalidad principal para diagnosticar cálculos biliares<sup>7</sup>.

La prevalencia de hígado graso no alcohólico varía entre el 1.5 y el 55% en la colitis ulcerosa y entre el 1.5 y el 39.5% en la EC. Los factores de riesgo son el síndrome metabólico y factores específicos de EII que incluyen enfermedad fistulizante, gravedad de la colitis, desnutrición, pérdida de proteínas y fármacos (corticosteroides, metotrexato)<sup>7</sup>.

## MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Las manifestaciones articulares incluidas en el grupo de espondiloartropatías seronegativas representan la manifestación extraintestinal más frecuente de la EII; se presentan en aproximadamente el 33% de los pacientes, con una frecuencia similar en la colitis ulcerosa y en la EC. Comprenden dos alteraciones articulares principales, la artritis periférica y la artritis axial.

La artritis periférica puede presentarse en dos formas: la tipo 1 o pauciarticular, la cual se caracteriza por afectar a menos de cinco articulaciones, cursa en forma de brotes agudos autolimitados, con menos de 10 semanas de duración, que generalmente coinciden con los brotes de la EII, y puede asociarse con otras manifestaciones extraintestinales como eritema nodoso y uveítis; y la artritis periférica tipo 2 o poliarticular, la cual afecta a cinco o más articulaciones, con síntomas que pueden durar meses o años, independientemente del curso de la EII, y puede asociarse a uveítis.

El tratamiento y control de la inflamación intestinal subyacente suele ser suficiente para tratar la artritis periférica, así como el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2); eventualmente puede necesitarse la infiltración articular con corticoides si hay pocas articulaciones afectadas. El uso de terapia biológica con agentes anti-TNF está indicado cuando las anteriores medidas fracasan, posibilitando el tratamiento simultáneo de las enfermedades articular e intestinal<sup>9</sup>.

La afección axial (tipo III) se manifiesta con un cuadro clínico de espondiloartritis axial, cursa de forma independiente a los síntomas digestivos y puede preceder en muchos años a su aparición. Se ha relacionado con la

presencia del antígeno HLA-B27, aunque con menor frecuencia que en la espondilitis anquilosante (EA). De hecho, en los casos de EA con HLA-B27 negativo debe considerarse la posibilidad de que exista una asociación con la presencia de una enfermedad inflamatoria del intestino<sup>10</sup>.

De acuerdo con la clasificación de la Sociedad Internacional para la Valoración de la Espondiloartritis de 2009, ésta se divide en espondiloartritis axial y periférica, dependiendo de los síntomas predominantes. El diagnóstico de espondiloartritis axial se basa en imágenes de RM o características radiográficas de sacroileítis asociadas con características clínicas inflamatorias de dolor lumbar. La evidencia radiológica de sacroileítis es común tanto en la CU como en la EC, y ocurre en el 20-50% de los pacientes, pero la EA progresiva con sindesmofitos ocurre sólo en el 1-10% de los pacientes. Se recomienda la realización de RM en los pacientes menores de 40 años con dolor de espalda de tipo inflamatorio que dura más de tres meses, para identificar la sacroileítis no identificada por radiografía. El antígeno HLA-B27 se encuentra en el 25-75% de los pacientes con EII y EA, pero sólo en el 7-15% de los pacientes con sacroileítis aislada. Los pacientes con EII positiva a HLA-B27 parecen estar en riesgo de desarrollar EA, pero, debido a una prevalencia menor que en la EA idiopática, no es confiable como prueba diagnóstica en la EII<sup>15</sup>.

Los pacientes con espondiloartritis axial deben ser tratados juntamente con reumatólogos, debido al potencial curso incapacitante de la enfermedad.

## MANIFESTACIONES OCULARES

Las manifestaciones oculares ocurren en menos del 10% de los pacientes con EC y en el 5% de los pacientes con CUCI.

La afectación ocular puede ocurrir antes o después de los síntomas intestinales. Sin embargo, parece haber una fuerte correlación entre los ataques clínicos de la colitis y el desarrollo de síntomas oculares. Las complicaciones oculares en la EII se pueden dividir en primarias, secundarias y coincidentes<sup>11</sup>.

Las complicaciones primarias son aquéllas que ocurren con una mayor actividad de la enfermedad intestinal y responden a tratamientos dirigidos a la enfermedad intestinal misma. Pueden afectar a los segmentos anterior y posterior del ojo, así como al contenido orbital. Las manifestaciones del segmento anterior incluyen epiescleritis, escleritis, uveítis (uveítis y panuveítis anterior aguda y crónica), conjuntivitis (granulomatosa) y queratopatía<sup>12</sup>.



Se ha observado que la epiescleritis activa está estrechamente relacionada con la EC activa en contraste con la escleritis y la uveítis. Se debe sospechar una epiescleritis en pacientes con EII que presenten un enrojecimiento ocular agudo con sensación de irritación o quemazón. El dolor, ya sea espontáneo o a la palpación, es frecuente. No existe pérdida de visión, fotofobia, ni reactividad anormal de la pupila.

La escleritis ocurre con menos frecuencia, pero tiene complicaciones más graves. Los pacientes a menudo presentan un dolor ocular intenso asociado a dolor a la palpación. La escleritis puede ser difusa o nodular, con recurrencias frecuentes y escleromalacia resultante. También se puede asociar con infiltrados corneales periféricos, que conducen a canalización limbal y la perforación corneal. Esta situación es potencialmente grave, ya que puede desembocar en un desprendimiento de retina o en un edema papilar. La escleritis debe tratarse agresivamente con corticosteroides sistémicos, AINE o inmunosupresores, con objeto de prevenir la pérdida de visión. La sospecha de este diagnóstico requiere la valoración urgente del oftalmólogo<sup>13</sup>.

La uveítis es menos común, pero tiene consecuencias potencialmente más severas. Con frecuencia la uveítis asociada a EII se acompaña de manifestaciones cutáneas y articulares. Los pacientes con uveítis anterior presentan dolor ocular, visión borrosa y fotofobia. En casos graves, la pupila está miótica y con escasa respuesta a la luz. La posibilidad de progresión de pérdida de la visión requiere una derivación urgente a un oftalmólogo con experiencia en el manejo de la inflamación ocular, así como el uso de agentes inmunomoduladores y terapia biológica<sup>15</sup>.

## OSTEOPATÍA METABÓLICA

La EII se asocia a un riesgo incrementado de osteopenia y osteoporosis. Las tasas de prevalencia oscilan entre el 2 y el 30% para la osteoporosis y entre el 40 y el 50% para la osteopenia. La pérdida de masa ósea es un proceso de etiología multifactorial. Además de las causas en la población general (edad avanzada, sexo femenino, sedentarismo, tabaquismo, etc.), en los pacientes con EII existen factores nutricionales como malnutrición, ingesta pobre de calcio, déficit de vitamina D y vitamina K, factores relacionados con el uso de corticosteroides y con la propia inflamación intestinal<sup>3</sup>.

Las recomendaciones de detección para pacientes con EII no difieren de las de la población en general y se basan en factores de riesgo como el estado posmenopáusicos, el tratamiento continuo con corticosteroides, el uso

de corticosteroides > 3 meses, los antecedentes de fractura por traumatismo leve y la edad. Se recomienda realizar una densitometría ósea anual en aquellos pacientes con factores de riesgo identificados, especialmente cuando la puntuación del *T-score* se acerca al umbral para el tratamiento con bisfosfonatos<sup>15</sup>.

## MANIFESTACIONES VASCULARES

Los pacientes con EII presentan un riesgo aumentado de fenómenos trombóticos, arteriales y venosos, que pueden desembocar en accidentes cerebrovasculares, trombosis arteriales periféricas o trombosis venosa profunda (TVP) con o sin tromboembolismo pulmonar asociado; su incidencia varía entre el 1 y el 8%, pero en estudios *post mortem* llega hasta el 40%<sup>3</sup>.

Las formas más comunes de tromboembolismo venoso (TEV) son la TVP y la tromboembolia pulmonar. Los factores de riesgo más importantes son la actividad de la enfermedad (incidencia relativa de TEV durante los brotes de la enfermedad en comparación con la remisión de 4.5), la hospitalización (riesgo seis veces mayor en pacientes hospitalizados que en no hospitalizados) y la cirugía reciente (prevalencia de TEV después de la cirugía del 2.3%)<sup>14</sup>.

La trombopprofilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular durante la hospitalización se asocia con un riesgo significativamente menor de TEV posthospitalario. Los pacientes con EII sometidos a cirugía también deben recibir trombopprofilaxis con anticoagulante durante la hospitalización<sup>15</sup>.

## CONCLUSIONES

La EII se considera una enfermedad sistémica por su alta prevalencia de manifestaciones en otros órganos, principalmente las articulaciones, la piel y los ojos, causando un deterioro significativo en la calidad de vida, por lo que es recomendable que los pacientes sean evaluados y tratados por un equipo médico multidisciplinario (dermatólogos, reumatólogos, oftalmólogos, etc.).

Hasta el 50% de los pacientes con EII experimentarán al menos una manifestación extraintestinal, porcentaje que aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad, aunque muchas veces estas manifestaciones no tienen relación con la actividad inflamatoria en el intestino, por lo que se debe conocer y sospechar su asociación para realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno, disminuyendo las complicaciones y mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Juliao Baños F, et al., Fenotipo e historia natural de la EI, *Rev Col Gastroenterol* / 25 (3) 2010.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1116-22.
3. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2010;42:97-114.
4. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55:401-12.
5. Martín de Carpi J, Chávez Caraza K, Vicente Villa MA, et al. [Skin manifestations of pediatric inflammatory bowel disease]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(6):570-7.
6. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:535-60.
7. Vitola BE, Balistreri WF. Liver Disease Associated With Systemic Disorders. Cincinnati, United States: Elsevier; 2020.
8. Gore RM, Berlin JW, Ivanovic AM. Ulcerative and Granulomatous Colitis: Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. Cincinnati, United States: Elsevier; 2008.
9. Paredes JM, Barrachina MM, Román J. [Joint disease in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(4):240-9.
10. Sanmartí Sala R, Galarza Delgado DA, Juanola Roura X, et al. Espondiloartritis. En: Rozman F. *Medicina interna*. España: Juliao Baños F, et al., Fenotipo e historia natural de la EI, *Rev Col Gastroenterol* / 25 (3) 2010. Elsevier; 2016.
11. Darvish-Zargar M. Granulomatosis with Polyangiitis and Other Systemic Inflammatory Diseases. Cornea, 2.º vol Cincinnati, United States: Elsevier; 2017.
12. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, et al: Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):29-34.
13. Taylor SR, McCluskey P, Lightman S. The ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(6):538-44.
14. Yep-Gamarra V, Amaya-Vásquez N, Vásquez-Tirado G, et al. [Deep vein thrombosis as an extraintestinal manifestation of ulcerative colitis. Presentation of a case]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2012;32(2):192-6.
15. Harbord M, Annesse V, Vavricka S, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.

CAPÍTULO  
**24**

# Tratamiento convencional de la enfermedad inflamatoria intestinal

Laura Ofelia Olivares Guzmán

## RESUMEN

La terapia convencional o tratamiento *step-up* consiste en la estrategia de utilizar de forma secuencial aminosalicilatos, corticoides e inmunomoduladores en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Es importante identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de una terapia convencional o de una biológica. Deberá distinguirse el curso indolente del de la enfermedad severa facilitando la oportunidad de usar una terapia temprana más intensiva para estos últimos pacientes, para que así aquéllos con una enfermedad menos agresiva y con factores de buen pronóstico puedan beneficiarse del uso de la terapia de escalación, evitando el posible sobretratamiento. El tratamiento convencional sigue siendo eficaz sobre todo en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).

**Palabras clave:** Tratamiento convencional. Aminosalicilatos. Inmunomoduladores. Efectos adversos. *Step-up*.

## INTRODUCCIÓN

La terapia convencional o tratamiento *step-up* consiste en la estrategia de utilizar de forma secuencial aminosalicilatos, corticoides e inmunomoduladores y finalmente terapia biológica; todos han demostrado efectividad en la inducción de la remisión y mantenimiento de la enfermedad. Actualmente el objetivo terapéutico más ambicioso en estos pacientes es la curación de la mucosa, seguido de evitar las complicaciones de la enfermedad, predecir las recaídas, ajustar las terapias por objetivos de forma dinámica y obtener la mayor calidad de vida.

Una proporción significativa de los pacientes con EII tendrán un curso de actividad moderada. Los estudios basados en población sugieren que el 40% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) tendrán un curso clínico indolente y aproximadamente la mitad presentarán un comportamiento no complicado hasta 10 años después del diagnóstico. En ambas, EC y CUCI, deberá distinguirse el curso indolente del de la enfermedad severa, facilitando la oportunidad de usar una terapia temprana más intensiva, para que aquéllos con una enfermedad más indolente se beneficien del uso de la terapia de escalación, evitando el posible sobretratamiento. Con la introducción

de nuevas terapias, la identificación de la población con alto riesgo de enfermedad severa ha ganado interés, por lo que antes de comenzar a tratar a un paciente se deben identificar los factores de mal pronóstico. Los factores predictivos que se han identificado en los estudios de cohorte para la EC incluyen lo siguiente: edad más joven de comienzo, tabaquismo, enfermedad extensa, enfermedad perianal, úlceras profundas en la endoscopia, cirugía previa, uso de corticoides al diagnóstico y presencia de manifestaciones extraintestinales (MEI). En el caso de la CUCI, los pacientes con pancolitis, úlceras profundas en la endoscopia representan un estado de mayor riesgo para colectomía<sup>1</sup>.

## SALICILATOS

Los aminosalicilatos son uno de los principales fármacos empleados dentro de la terapia convencional de la CUCI, tanto en la terapia de inducción como en la de mantenimiento. Se estima que el 65-78% de los pacientes responden a la terapia con aminosalicilatos<sup>2</sup>.

Estructuralmente consisten en moléculas de ácido 5-aminosalicilato (5-ASA o mesalazina)<sup>3</sup>.

Actualmente en México están disponibles la sulfasalazina y la mesalazina. La primera es metabolizada por las bacterias colónicas con acción azorreductasa, fragmentándose en mesalazina y sulfapiridina al llegar al colon. Existen otros salicilatos, como la olsalazina y la balsalazida, que no están tan disponibles en México.

## ABSORCIÓN Y METABOLISMO DE LOS SALICILATOS

### Vía oral

El 5-ASA en su forma libre, al ser ingerido por vía oral, es ineficaz debido a su tiempo de tránsito en el intestino, donde se absorbe casi por completo; llega en escasa cantidad al colon con poco efecto terapéutico<sup>4</sup>.

Se han descrito varios mecanismos de acción de la mesalazina: inhibición de la actividad de la vía del factor nuclear KB (NF- $\kappa$ B), inhibición del daño intestinal epitelial y la apoptosis inducidos por el estrés oxidativo, aumento de la respuesta de las proteínas de choque térmico en las células epiteliales intestinales, inhibición de la producción colónica de leucotrienos con acción quimiotáctica y modulación de la producción de prostaglandinas. Los 5-ASA tienen acción antiinflamatoria sobre las células epiteliales colónicas al simular un efecto similar al de la forma  $\gamma$  del receptor activado de proliferación de peroxisomas<sup>5</sup>.

### Vía rectal

Cuando el 5-ASA es aplicado por vía rectal en forma de supositorio o enema, es eficaz en el colon distal por un efecto antiinflamatorio directo sobre la mucosa colónica, y su concentración local es proporcional al efecto terapéutico<sup>6</sup>.

El mecanismo de acción de la mesalazina consiste en la inhibición del daño intestinal epitelial y la apoptosis inducidos por el estrés oxidativo, un aumento de la respuesta de las proteínas de choque térmico en las células epiteliales intestinales, la inhibición de la producción colónica de leucotrienos con acción quimiotáctica y la modulación del metabolismo de las prostaglandinas<sup>7</sup>.

### Sulfasalazina

El 5-ASA oral no es más efectivo que la sulfasalazina, pero se tolera mejor<sup>8</sup>. Cuando se utilice se recomienda monitorear los niveles de ácido fólico, ya que se asocia a un déficit por interferir con la absorción y metabolismo del ácido fólico.

## CORTICOSTEROIDES

Grupo de fármacos utilizados para la inducción de la remisión en la enfermedad inflamatoria en brotes refractarios a 5-ASA, brotes moderados y graves independientemente de la extensión de la CUCI, así como en la EC Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO). Con actividad sistémica de uso más común se encuentran la hidrocortisona, la prednisona y la metilprednisolona. De baja disponibilidad sistémica y que ha demostrado efectividad en estudios controlados para escenarios específicos se encuentra la budesónida. No existe un único mecanismo de acción de estos fármacos.

Las recomendaciones generales para un uso apropiado de la prednisolona consisten en usarla a dosis de 40 mg/día por una semana e ir disminuyendo la dosis 5 mg cada semana, lo que da como resultado un curso de ocho semanas. Cursos más cortos (< 3 semanas) o utilizar dosis subóptimas se asocian con una recaída más temprana, es decir, una vez que se requiere el uso de corticoides, éstos deben ser usados a dosis plena pues dosis más bajas (< 15 mg/día) resultan inefectivas para el manejo de la enfermedad activa<sup>9</sup>.

### Corticoides sistémicos: prednisona

En los estudios de eficacia la prednisona ha demostrado una biodisponibilidad tras su administración oral del 80%, después de pasar a su forma biológicamente activa, la prednisolona; la transformación se realiza en el hígado vía reducción por la enzima 11-B-hidroxiesteroide deshidrogenasa; una vez en el plasma, se une a las proteínas, en mayor grado la globulina fijadora, seguida de la albúmina<sup>10</sup>.

### Corticoides de baja disponibilidad sistémica: budesónida

La budesónida liberación multimatrix (MMX) está recomendada para el tratamiento de inducción de la remisión en pacientes con CUCI con actividad de leve a moderada y refractariedad o intolerancia al tratamiento con 5-ASA. En estudios controlados, la budesónida MMX ha demostrado ser segura y efectiva en la CUCI, con una eficacia comparable mas no superior a la mesalazina para la inducción de la remisión; los datos disponibles sugieren que en casos seleccionados (actividad de leve a moderada) agregar budesónida MMX al manejo con 5-ASA es superior a la monoterapia con 5-ASA en refractariedad<sup>11</sup>. En la EC varios estudios han comparado la budesónida con el placebo, corticoide sistémico, beclometasona dipropionato y mesalazina en Crohn ileal, ileocolónico o

colónico derecho en pacientes con actividad de leve a moderada, y la budesónida ha sido más eficaz que el placebo e igual de efectiva que los corticoides sistémicos<sup>12</sup>.

## TRATAMIENTO EN LA COLITIS ULCEROSA

La CUCI es una EI crónica que involucra al colon y el recto, con una inflamación de tendencia continua, presencia de erosiones y/o úlceras que afectan a la mucosa del colon. Usualmente el curso de la enfermedad está caracterizado por recaídas por actividad de la enfermedad con diarrea, rectorragia y urgencia rectal, que alternan con periodos de remisión<sup>13</sup>.

La estrategia de tratamiento de la CUCI se basa en considerar la severidad, extensión y patrón de actividad de la enfermedad, tomando en cuenta la respuesta previa a los medicamentos, la edad del paciente, los efectos adversos de la medicación, las comorbilidades y la presencia de MEI.

Para determinar la extensión de la enfermedad se utiliza la clasificación de Montreal:

- E1: proctitis. La afectación se limita al recto, es decir, la extensión proximal de inflamación es distal a la unión rectosigmoidea.
- E2: colitis izquierda. La afectación se limita a la porción del colon distal a la flexura esplénica (análoga a la colitis distal).
- E3: colitis extendida. La afectación se extiende a la flexura esplénica e incluye pancolitis<sup>1</sup>.

Existen 17 índices diferentes que evalúan la actividad de la CUCI, pero el más utilizado en la práctica clínica es la escala de Truelove y Witts. Los pacientes con una frecuencia en las deposiciones > 6/día, taquicardia (> 90 × min) o temperatura > 37.8 °C, anemia (< 10.5 g/dl) o velocidad de sedimentación globular (VSG) > 30 mm/h tendrán una CUCI con actividad severa.

## PUNTOS FUNDAMENTALES AL INICIAR EL TRATAMIENTO EN LA COLITIS ULCEROSA CON ACTIVIDAD DE CUALQUIER EXTENSIÓN

### Evaluar individualizada y sistemáticamente a cada paciente

- Confirmar el diagnóstico de CUCI.
- Excluir causas infecciosas como desencadenantes de la actividad o de la recaída.
- Evaluar la gravedad del brote. Utilizar criterios aceptados de gravedad: clasificación de Montreal, índice

de Truelove y Witts, *Simple Clinical Colitis Activity Score* (SCCAI o índice de Walmsley), *Mayo Score* y, en pediatría, el Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI)<sup>14</sup>.

- Tratar de establecer la extensión si no se conoce previamente. En brotes graves la extensión no es determinante en las decisiones terapéuticas.
- Contar con un estudio de imagen abdominal (la radiografía simple del abdomen es de utilidad y la tomografía computarizada simple e incluso el ultrasonido abdominal simple en manos de un radiólogo experto son útiles en la valoración de la enfermedad cuando no se cuenta con la colonoscopia de extensión por la gravedad de la actividad)<sup>15</sup>.

## TERAPIAS DE INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN

### Proctitis con actividad leve

La mesalazina tópica es el tratamiento de primera línea para la proctitis.

Los supositorios son más apropiados que los enemas para el manejo de la proctitis, ya que llegan al sitio de inflamación y son más aceptados por los pacientes. La dosis recomendada es de 1 g/día y es igual de efectiva la dosis única que la dosis dividida. La combinación de 5-ASA tópico y oral es más efectiva que cualquiera de ellos solos en pacientes que tienen la enfermedad extendida < 50 cm del margen anal, aunque no hay un estudio para demostrar la eficacia de la terapia combinada para la proctitis<sup>16</sup>. En el único estudio que se incluyen pacientes únicamente con proctitis, el 5-ASA por vía rectal fue más efectivo que el 5-ASA oral solo<sup>17</sup>.

Si se utiliza 5-ASA oral solo, una dosis de 3.6 g de preparación de 5-ASA de liberación pH-dependiente es más efectiva que dosis más bajas o el placebo. En pacientes con proctosigmoiditis, el 5-ASA granulado obtiene más respuesta clínica que las tabletas (78 vs. 55%;  $p < 0.001$ ), así como remisión endoscópica (67 vs. 43%;  $p < 0.001$ ). En casos en los que la enfermedad esté activa más allá de > 50 cm de la línea dentada la combinación de 5-ASA oral + tópico es más efectiva que cualquiera de las presentaciones sola<sup>17</sup>.

### Colitis izquierda

En la colitis izquierda con actividad de leve a moderada el tratamiento inicial con aminosalicilato en enema > 1 g/día en combinación con mesalazina oral > 2.4 g/día es más

efectivo que la mesalazina oral o tópica sola o los corticoides solos. La mesalazina tópica es más efectiva que los esteroides tópicos. Al igual que en la proctitis, la mesalazina en dosis única es igual de efectiva que en dosis dividida.

En el estudio alemán del Dr. Falk Pharma se comparó la efectividad de la mesalazina granulada en dosis de 3 g con la de la budesónida 9 mg a la hora de documentar la remisión en pacientes con proctosigmoiditis o colitis izquierda con actividad de leve a moderada: la mesalazina fue numéricamente pero no estadísticamente superior a la budesónida MMX (estudio de ocho semanas; tasa del 54.8 vs. 39.5%;  $p = 0.052$ )<sup>18</sup>.

### Proctitis o colitis distal refractaria

El primer paso para modificar la terapia con base en objetivos es identificar la causa de la falta de respuesta al tratamiento. Una explicación puede ser simplemente que la enfermedad es refractaria al tratamiento prescrito, pero las causas alternativas que es obligado descartar incluyen: pobre adherencia al tratamiento prescrito, concentración o forma de administración inadecuadas, complicaciones no identificadas como estreñimiento, infecciones (parasitosis) o proctitis infecciosas que simulan enfermedad inflamatoria (*Clamidia tracomatis*, virus del herpes simple, proctitis por sífilis), diagnóstico incorrecto (síndrome del intestino irritable, EC, prolapso de la mucosa o incluso cáncer).

### Pancolitis

En la pancolitis o colitis extensa con actividad de leve a moderada se debe iniciar la terapia con enemas de aminosalicilato > 1 g/día en combinación con mesalazina oral > 2.4 g/día. Los corticoides orales son apropiados para pacientes con actividad de moderada a severa y también en aquéllos con actividad leve que no han respondido a la terapia inicial con mesalazina. La colitis extensa severa es indicación para hospitalizar al paciente para un tratamiento intensivo.

### Colitis ulcerosa con actividad grave

Los pacientes con diarrea > 6/día deposiciones y signos de toxicidad sistémica (pulso > 90 min, temperatura > 37.8 °C, hemoglobina < 105 g/l, VSG > 30 mm/h, proteína C reactiva [PCR] > 30 mg/l) tienen una actividad grave o severa. Estos pacientes requieren hospitalización por la alta tasa de complicaciones como megacolon

tóxico, perforación y eventos tromboembólicos, considerando que los mayores de 60 años de edad o con comorbilidades tienen mayor riesgo de mortalidad. En la tabla 1 se muestran las recomendaciones en pacientes con actividad grave.

## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA TERAPIA DE INDUCCIÓN CON 5-AMINOSALICILATO

Las guías ECCO mencionan, según el estudio ASCEND II, que la media de tiempo de remisión de la rectorragia fue de 9 días en los pacientes que recibían 4.8 g de 5-ASA/día, de 16 días en aquéllos que recibían 2.4 g/día y de 7 días para 4.8 g/día con 5-ASA de formulación MMX; se requirieron 37-45 días de terapia para documentar una remisión completa sostenida<sup>19,20</sup>. En los pacientes con datos de deterioro clínico, la persistencia de sangrado rectal más allá de 10-14 días o si no hay un alivio sostenido de todos los síntomas después de 40 días de tratamiento adecuado con 5-ASA, se debe comenzar una terapia adicional con corticoides sistémicos orales. Antes de declarar el fracaso de terapia, existen otras alternativas de rescate durante la optimización de la terapia convencional que tienen evidencia en los estudios:

- Una oportunidad de recuperar pacientes con 5-ASA es para aquéllos que no han respondido a la semana 8 con 5-ASA oral, pues podrían documentar la remisión completa con 4.8 g de 5-ASA MMX, independientemente del esquema inicial<sup>21</sup>.
- La budesónida MMX 9 mg/día ha demostrado inducir la remisión clínica, endoscópica e histológica a la semana 8, más que el placebo, y se considera una terapia alternativa previa a la escalación a esteroides convencionales<sup>22</sup>.

## REFRACTARIEDAD A LOS CORTICOIDES

Los glucocorticoides son aceptados de forma universal para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunosupresivas. La resistencia a éstos implica un problema terapéutico muy serio.

La corticorretractariedad se define como la persistencia de actividad a pesar del uso de corticoides a dosis plena (intravenosa) a los tres días de haber comenzado la terapia. Por ello, la respuesta a los esteroides intravenosos, usados en cualquier extensión, debe evaluarse al tercer día. En los no respondedores las terapias de rescate incluyen ciclosporina, tacrolimus o infliximab antes de llevar a la cirugía. La colectomía está recomendada si no

**Tabla 1. Recomendaciones en pacientes con CU grave\***

Objetivo/evidencia	
Reemplazo de electrolitos y líquidos parenterales	Suplementación de potasio (K) por lo menos 60 mmol/día La hipocalcemia y la hipomagnesemia se asocian como factores de riesgo para la dilatación tóxica
Rectosigmoidoscopia flexible y biopsia	- Confirmación del diagnóstico - Exclusión de infección por CMV La presencia de CMV se asocia con un curso refractario a esteroides <sup>58</sup> Requiere tratamiento
Cultivo de heces Búsqueda de <i>Clostridioides difficile</i>	La infección por <i>C. difficile</i> es más prevalente en pacientes con CUCI severa y se asocia a mayor morbimortalidad <sup>59</sup> Ante alta sospecha o estudio positivo, iniciar vancomicina por vía oral <sup>60</sup> El trasplante de microbiota fecal tiene las mismas indicaciones que en los pacientes con infección por <i>C. difficile</i> sin respuesta al tratamiento Una vez tratada la infección o iniciada la vancomicina se puede continuar con la terapia inmunosupresiva
Profilaxis subcutánea con heparina de bajo peso molecular	Evitar el tromboembolismo Usar durante actividad grave/recaída
Soporte nutricional en pacientes con desnutrición	La nutrición enteral es más apropiada que la nutrición parenteral por la menor tasa de complicaciones (9 vs. 35%)
Evitar anticolinérgicos, antidiarreicos, opioides y antiinflamatorios no esteroideos	Pueden precipitar el riesgo de dilatación colónica
Terapia tópica con 5-ASA	Si el paciente los tolera y retiene, se recomienda su uso conjunto con 5-ASA por vía oral No hay estudios controlados en CUCI severa
Uso de antibióticos	Usar sólo si existe un foco de infección Amibiasis y otras parasitosis No se recomienda como terapia coadyuvante con la terapia convencional
Transfusión sanguínea	Mantener la hemoglobina por encima de 8-10 g/dl
Manejo multidisciplinario	Gastroenterólogos y cirujanos colorrectales Se recomienda conocer el caso desde el inicio de la terapia convencional
Estudios de imagen	- Realizar al ingreso - Realizar al tercer día de tratamiento si no se documenta respuesta clínica/bioquímica La presencia de íleo (tres o más asas en el intestino delgado) se ha asociado con colectomía en el 73% de los pacientes Megacolon tóxico, dilatación de 5.5 cm en el colon

\*Recomendaciones de las guías ECCO (actualización de 2017).

hay mejoría al seguimiento a los 4-7 días de haber iniciado la terapia de rescate.

Antes de iniciar la terapia de rescate, se debe hacer el ejercicio de identificar factores de refractariedad a corticoides, como la presencia de infección por citomegalovirus (CMV)<sup>23</sup>.

Los factores clínicos predictivos de fracaso al tratamiento son el número de deposiciones, la fiebre, la hipoproteinemia, la frecuencia cardíaca, la dilatación del colon en un estudio de imagen y el valor de la PCR.

También existen varios mecanismos moleculares implicados en la pobre respuesta a los corticoides, a nivel del receptor de glucocorticoides y las proteínas de transporte, como la incapacidad de los corticoides de inhibir los factores de transcripción, la disminución de la afinidad del complejo corticoide-receptor en la zona de unión con el ADN y la resistencia de los linfocitos y macrófagos a la apoptosis inducida por los corticoides. En estudios genéticos en pacientes llevados a colectomía se ha identificado una expresión reducida del ARN mensajero receptor

de glucocorticoides en la mucosa intestinal, entre otros factores variantes de polimorfismos resistentes. Sin embargo, actualmente no hay una forma de identificar estos factores genéticos en los pacientes que no responderán al tratamiento<sup>24</sup>.

## TERAPIAS DE RESCATE

De forma más objetiva, en la práctica clínica se requieren marcadores clínicos, bioquímicos y radiológicos (modelos predictivos) para la toma de decisiones (Tabla 2).

## Medicamentos inmunosupresores

Los medicamentos inmunosupresores (tiopurinas, inhibidores de la calcineurina y metrotexato) tienen indicaciones, limitaciones, efectos adversos y contraindicaciones que pueden limitar su uso.



**Tabla 2. Predictores de riesgo/cirugía en pacientes con CU con actividad grave**

Marcadores clínicos	Frecuencia de las deposiciones > 12/día en el día 2 de corticoides iv: se asocia con una tasa de colectomía del 55% Deposiciones > 8/día o entre 3 y 8 deposiciones/día + PCR > 45 mg/l en el día 3: predice colectomía en el 85% (criterios de Oxford)
Marcadores bioquímicos	VSG > 75 mm/h o temperatura corporal > 38 °C al momento de la admisión: se asocia con 5-9 veces más de riesgo de colectomía
Criterios radiológicos/endoscópicos	Radiografía simple/TC abdominal con dilatación colónica > 5.5 cm: se asocia con un 75% de probabilidad de colectomía Endoscopia Úlceras profundas en la rectosigmoidoscopia: se asocian a mayor riesgo de colectomía
Combinación de criterios clínicos, bioquímicos, radiológicos y endoscópicos	De forma inversa, los pacientes que han sido sometidos a una colectomía han presentado: – Úlceras profundas durante la rectosigmoidoscopia para los criterios de Truelove y Witts la tasa de falla a esteroides es del 85% – En otro estudio retrospectivo en el que el 40% de los pacientes fueron sometidos a una colectomía, se combinó un modelo de predicción con frecuencia de las deposiciones por 3 días, presencia o ausencia de dilatación colónica e hipoalbuminemia < 30 g/l al momento de la admisión, que se asoció con un riesgo de colectomía del 85%

**Tabla 3. Efectividad de las tiopurinas en la EC**

EC luminal	Útiles en el mantenimiento de la remisión Efectividad del 73 vs. 62% con placebo (RR: 1,19; IC 95%: 1.05-1.34)
Tratamiento precoz de Crohn	Se recomienda la introducción rápida
Prevención de la recurrencia posquirúrgica	Son superiores al placebo en prevenir la recurrencia clínica y endoscópica
Crohn perianal	No han demostrado eficacia. El tratamiento de elección son los anti-TNF
Uso concomitante con anti-TNF	Es el contexto donde tienen mayor eficacia La adición de un inmunosupresor a los anti-TNF previene la formación de anticuerpos y mejora la farmacocinética de este grupo de biológicos

## Ciclosporina

La recomendación del uso de la ciclosporina como terapia de rescate por las guías ECCO se basa en dos estudios que han confirmado su eficacia en la CUCI severa: estudio de D'Haens, et al. de 2001<sup>25</sup> y el de Cohen, et al. de 1999<sup>26</sup>. La dosis recomendada de ciclosporina es de 2 mg/kg, ajustándose de acuerdo a la meta de concentración sérica (rango terapéutico: 150-350 µg/l).

En el estudio de Lichtiger se incluyeron únicamente pacientes que habían fallado a los corticoides intravenosos; 9 de 11 pacientes que fallaron a los esteroides mejoraron con 4 mg/kg/día de ciclosporina intravenosa (riesgo relativo [RR]: 0.18; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.05-0.064)<sup>27</sup>. La evidencia de los estudios controlados indica que entre el 76 y el 85% de los pacientes responderán a la ciclosporina intravenosa y se evitará la colectomía a corto plazo<sup>28</sup>. Así mismo, cuando se comparó la ciclosporina con el infliximab a corto y mediano plazo, fue del 70.9 y el 61.5% a los cinco años<sup>29</sup> (para los detalles de administración puede verse la tabla 3).

## Tacrolimus

Inhibidor de la calcineurina con un mecanismo similar al de la ciclosporina. En un estudio controlado de dos

semanas con 62 pacientes, a los que se les administró tacrolimus oral, se demostró que era más efectivo que el placebo para inducir la remisión clínica y endoscópica en pacientes con CUCI refractarios a los esteroides<sup>30</sup>. Los niveles terapéuticos de tacrolimus deben ajustarse a niveles séricos de 5-10 ng/ml. Se ha reportado un plazo acumulado libre de colectomía en pacientes con CUCI tratados con tacrolimus del 57% a los 44 meses<sup>31</sup>.

## Duración de las terapias de rescate

Las guías ECCO señalan que después de haber iniciado la terapia con ciclosporina intravenosa se debe cambiar a tiopurina por vía oral tan pronto como se documente la respuesta clínica (promedio: 3-5 días). Las tiopurinas se recomiendan para los pacientes que hayan recibido terapia con tacrolimus o ciclosporina, y pueden iniciarse mientras el paciente continúa recibiendo cualquiera de las dos terapias de rescate. La justificación de usar las tiopurinas en este contexto, incluso en aquellos pacientes que debutaron graves y en los que se utilizó terapia de rescate y son vírgenes al tratamiento con 5-ASA, consiste en que la tasa de colectomía es del 36-69% en los 12 meses siguientes de la introducción de la ciclosporina. Los estudios retrospectivos sugieren que las

tiopurinas reducen el riesgo de colectomía después de la introducción con ciclosporina<sup>32</sup>.

En la EC los medicamentos inhibidores de la calcineurina tienen una utilidad limitada. No hay ningún estudio controlado que evalúe la eficacia de tacrolimus en la EC luminal y perianal<sup>33</sup>.

### **La elección de la terapia de rescate debe individualizarse**

La ciclosporina debe evitarse en pacientes con niveles séricos de colesterol o magnesio por un aumento en el riesgo de efectos en el sistema nervioso central.

Sólo debe intentarse una terapia de rescate con inhibidores de la calcineurina o infliximab antes de llevar al paciente a una colectomía y la duración de la terapia no debe superar los 3-5 días, ya que el tratamiento médico puede rescatar el colon, pero prolongarlo de forma no justificada aumentaría el riesgo de complicaciones postoperatorias; en todo caso se deberá individualizar al paciente<sup>34</sup>.

### **TERAPIAS DE MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN EN LA COLITIS ULCEROSA**

El objetivo final es llevar al paciente a la remisión libre de corticoides. Los estudios de seguimiento de cohortes señalan que el 75% de los pacientes con proctitis o colitis izquierda presentarán al menos una recaída en el periodo de un año<sup>35</sup>. Por ello, de forma general, se recomienda que la terapia de mantenimiento sea con fármacos; los 5-ASA constituyen la primera línea de tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que respondieron durante la terapia de inducción de la remisión.

#### **Proctitis**

Se recomienda mesalazina rectal a la dosis mínima de 1 g/día, en una sola administración, o la dosis mínima eficaz de 3 g/semana en días repartidos.

#### **Colitis izquierda/pancolitis**

La dosis mínima necesaria y recomendada de 5-ASA es de 2 g/día. El cumplimiento mínimo > 80% de la dosis prescrita se asocia a menores tasas de recaída<sup>36</sup>. Actualmente no existe evidencia para recomendar la suspensión del tratamiento. Aunado a esto, en este grupo de

pacientes el tratamiento con 5-ASA aporta quimioprevención contra el carcinoma colorrectal<sup>37</sup>; por el contrario, el nivel de evidencia es muy bajo para recomendar la quimioprevención con tiopurinas o antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF)<sup>38</sup>.

En los pacientes con CUCI que han logrado una remisión sintomática con corticoides orales se sugiere el uso de tiopurinas para mantener la remisión completa libre de esteroides. Así mismo, aquellos pacientes que fueron tratados con alguna terapia de rescate y respondieron deberán ser cambiados a tiopurinas como terapia de mantenimiento.

### **TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

El tratamiento se divide en tres grupos por objetivos: terapia de inducción, terapia de mantenimiento y terapia para la enfermedad fistulizante o perianal. Al igual que con la CUCI, se debe estratificar a los pacientes de acuerdo con su pronóstico y factores de riesgo, y hay que individualizar la terapia optimizando el manejo del paciente por objetivos así mismo considerar la localización de la enfermedad, el grado de actividad y severidad así como la respuesta a terapias previas y la presencia de complicaciones. Por lo que en general la EC ofrece escenarios más complejos que la CUCI. Las nuevas terapias que han demostrado efectividad en la EC en los últimos años justifican un aprovechamiento más agresivo que las terapias convencionales.

#### **Instrumentos para evaluar la actividad clínica, endoscópica y radiológica de la enfermedad de Crohn**

El fenotipo de la enfermedad está descrito por la clasificación de Montreal, que categoriza a los pacientes de acuerdo a la edad de diagnóstico, la localización y el comportamiento de la enfermedad<sup>39</sup>. Puede que la escala validada de Lemann Damage represente mejor el daño sobre el intestino a través del tiempo<sup>40</sup>. Como sea, hasta el momento no hay una referencia que de forma integral sea capaz de medir el daño o grado de actividad en la práctica clínica. Los indicadores de enfermedad severa incluyen: tabaquismo, síntomas de ataque al estado general o debilidad constantes, recaídas constantes, desarrollo de lesiones estenosantes o fistulizantes, necesidad de uso de esteroides y de cirugía<sup>41</sup>. Aunque los síntomas no siempre se correlacionan bien con las medidas más objetivas, como son la endoscopia y los biomarcadores no invasivos, es de crucial importancia monitorear la enfermedad y la

terapia a intervalos regulares basados en estos marcadores objetivos, ya que la correlación entre actividad y síntomas en la EC es aún más baja (endoscopia, PCR, calprotectina y enterorresonancia)<sup>42,43</sup>.

El instrumento clásico para evaluar los síntomas clínicos es el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI), el cual mide el grado de actividad mediante los siguientes componentes: hematocrito, examen físico que incluye exploración abdominal y peso, registro de evacuaciones diarreicas (siete días), presencia de dolor y sensación de bienestar general. La versión sintetizada del CAI utiliza únicamente el dolor abdominal, el número de evacuaciones diarreicas y el bienestar general, y ha demostrado buena correlación con el original.

## Terapia de inducción

Se recomienda el uso de budesónida en pacientes con EC con actividad de leve a moderada cuando la enfermedad está limitada al íleon terminal y/o colon ascendente. En pacientes con EC con actividad de moderada a severa las guías ECCO recomiendan el uso de corticoides sistémicos para inducir la remisión clínica. No se sugiere el uso de tiopurinas como monoterapia en la inducción de la remisión de la actividad intraluminal de moderada a severa.

## Metrotextato

Análogo antagonista del ácido fólico utilizado por primera vez en el año 1989 en el estudio de Kozarek<sup>44</sup>. Funciona inhibiendo la síntesis de ADN reduciendo la proliferación de los linfocitos, aunque no es específico. Tiene propiedades antiinflamatorias por la liberación de adenosina que bloquea la migración y activación de monocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos B y células dendríticas<sup>45</sup>.

No se encuentran estudios que comparen la efectividad del metrotextato sin usar corticoides, es decir, como monoterapia para inducción de la remisión de Crohn de moderado a severo. El único estudio controlado relevante se menciona en las recomendaciones de la ECCO: incluyó a 141 pacientes esteroide-dependientes con EC, aleatorizados para utilizar metrotextato 25 mg/semana intramusculares o placebo, con una duración de 16 semanas, ambos grupos con prednisona 20 mg al inicio y por un periodo de tres meses. Después de 16 semanas una proporción significativa de pacientes documentaron una remisión clínica mayor que con el placebo (RR: 2.06; IC 95%: 1.09-3.89)<sup>46</sup>. Sin embargo, con base en la

evidencia actual, no se puede hacer una recomendación para utilizar el metrotextato como monoterapia o primera opción en pacientes con actividad de moderada a severa de Crohn. Pero su uso puede considerarse como una opción para los pacientes libres de esteroides con actividad moderada cuando no se tiene otra alternativa terapéutica. En mujeres que planean un embarazo deberá descontinuarse.

## Tiopurinas

Ningún posicionamiento, incluidas las recomendaciones de la ECCO, recomienda el uso de las tiopurinas como monoterapia para la inducción de la remisión de la actividad de moderada a severa de la EC.

Las tiopurinas pueden lograr la remisión clínica libre de esteroides en el 30-50% de los pacientes. Este porcentaje baja en cuanto a la curación de la mucosa<sup>47</sup>.

## Tacrolimus

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en 22 centros de España, donde se incluyeron adultos que recibieron tacrolimus para enfermedad inflamatoria luminal y perianal, se evaluó la respuesta mediante los índices de Harvey-Bradshaw y escala de Mayo después de tres y seis meses de tratamiento. De 62 pacientes con enfermedad perianal, se observó el cierre completo de las fistulas en el 8% (n = 5), y el 34% mostraron una respuesta parcial. El tratamiento se mantuvo por una media de seis meses y después de un seguimiento de 24 meses la tasa de eventos adversos fue del 34%. El 2% de los pacientes fueron diagnosticados con cáncer y el 84% (120 pacientes) descontinuaron el tratamiento por falta de efectividad o efectos adversos. La tasa de cirugía fue del 39%, y el 33% fueron llevados a colectomía (en la CUCI). Aunque el tacrolimus mostró efectividad tanto en la EC como en la CUCI a los tres meses de tratamiento, su efectividad no se mantuvo a largo plazo, y los efectos adversos complican su uso en la práctica clínica<sup>48</sup>.

## Tratamiento de mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn

En pacientes que han respondido a la terapia de inducción de la remisión con metrotextato, se recomienda mantener una dosis de 15 mg/semana con porcentajes de respuesta a los 12, los 24 y los 36 meses del 75, el 53 y el 43%<sup>49</sup>.

## Tiopurinas

Las tiopurinas están recomendadas para el mantenimiento de la remisión en pacientes libres de esteroides con EC. El metaanálisis incluido en las guías ECCO midió el efecto de la terapia de mantenimiento con azatioprina o mercaptopurina en pacientes con EC esteroide-dependientes. Se incluyó un total de 489 pacientes tratados con azatioprina (dosis de 1 a 2.5 mg/kg/día), que fueron seguidos de 6 a 18 meses. Se definió la remisión clínica de acuerdo a diferentes criterios CDAI, escala de actividad de la enfermedad. La azatioprina fue superior al placebo para el mantenimiento de la remisión libre de esteroides (RR: 1.19; IC 95%: 1.05-1.34). El riesgo global del uso de tiopurinas fue significativamente mayor con las tiopurinas que con el placebo (RR: 2.45; 95%). La tasa de efectos adversos serios reportados en pacientes con tiopurinas frente a placebo fue del 9.0 versus 2.9% (pancreatitis, leucopenia, náuseas, reacciones alérgicas y mayor tasa de infecciones)<sup>50</sup>. Para las recomendaciones de uso de las tiopurinas, puede verse la tabla 3.

En la EC fenotipo fistulizante, estenosante o perianal con fístulas complejas el tratamiento de inducción de la remisión debe ser de preferencia biológico, de ser necesario en combinación con inmunomoduladores y/o tratamientos quirúrgicos y endoscópicos. Así mismo, los pacientes con actividad de moderada a grave que hayan respondido a la terapia de inducción de la remisión con biológicos deberán continuarlos<sup>51</sup>.

## Antibióticos

Hasta el momento no existe evidencia para recomendar el uso de antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino, otros) para el tratamiento de inducción de la remisión en la EII<sup>52</sup>.

## EFFECTOS ADVERSOS DE LAS TERAPIAS CONVENCIONALES

### Adultos mayores

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la EII pueden empeorar las condiciones existentes.

Los glucocorticoides pueden empeorar condiciones crónicas como la hipertensión arterial sistémica, la hiperglucemia, la falla cardíaca congestiva, y condiciones psiquiátricas como la psicosis o incluso desencadenar una psicosis por esteroides de *novo*.

Además, están las reacciones adversas ya conocidas de los 5-ASA como reportes de nefrotoxicidad y de

afectación pulmonar (neumonía eosinofílica, neumonitis), Cuando los aminosalicilatos son administrados con warfarina, un anticoagulante de uso común en adultos mayores con comorbilidades, pueden afectar al índice internacional normalizado, y se ha documentado que su uso conjunto puede causar resistencia al efecto anticoagulante<sup>53</sup>.

Las tiopurinas tienen una alta incidencia de efectos adversos que afecta en promedio al 25% de los pacientes que las toman, lo que conlleva una discontinuación del medicamento del 17%<sup>54</sup>.

De los efectos adversos de las tiopurinas, sólo el 10% corresponden a un polimorfismo de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), por lo que la determinación de la TMPT (fenotipo y nivel de actividad enzimática) ayuda en la detección de pacientes en riesgo de mielosupresión. El 50-75% de los pacientes que desarrollan leucopenia tienen niveles normales de TPMT, por lo que una actividad intermedia o alta no excluye la posibilidad de mielotoxicidad. Los efectos adversos idiosincráticos son: pancreatitis, fiebre, artralgias, mialgias, exantema, hepatotoxicidad y síntomas gastrointestinales, los cuales suelen aparecer al inicio del tratamiento y ceden tras su suspensión<sup>55</sup>.

## INTERVENCIONES NUTRICIONALES EN LA TERAPIA DE INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN Y MANTENIMIENTO

Los efectos de las intervenciones dietéticas en la EC y la CU son inciertos. Según un metaanálisis de Cochrane, no existe evidencia firme acerca de los beneficios de las intervenciones en la dieta y se requiere un consenso y más estudios para evaluar las intervenciones que impacten en los pacientes con EII. Pero sí existe evidencia del impacto de la desnutrición en este grupo de pacientes, por lo que detectar a los pacientes en riesgo de desnutrición y con desnutrición debe ser parte del tratamiento inicial.

## NUTRICIÓN

La desnutrición es una complicación mayor que afecta a una gran proporción de pacientes con EII, estimada en el 65-75% en la EC y en el 18-62% en la CUCI<sup>56</sup>. La etiología es multifactorial debido a malabsorción, pérdida de nutrientes, aumento en el gasto de energía, ingesta subóptima de alimento y efectos adversos de los medicamentos, y existen diferencias entre grupos de edad: conforme aumenta la edad se produce un declive en la ingesta de alimentos debido a alteraciones en el gusto y

el olfato, pobre dentición y cambios fisiológicos que dan lugar a saciedad temprana, también llamada «anorexia de la edad»<sup>57</sup>. Las comorbilidades como la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial, la disfagia y el retardo en el vaciamiento gástrico pueden empeorar esta condición.

Actualmente la mejor recomendación es no indicar una dieta restrictiva, así como la individualización según las necesidades de cada paciente.

## RECOMENDACIONES PARA TODOS LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Tanto los pacientes con CUCI como los pacientes con EC deben ser motivados a dejar de fumar, corregir con un nutriólogo las deficiencias nutricionales, monitorear los posibles efectos adversos de los medicamentos utilizados, llevar la cartilla de vacunación al día, realizar estudios para descartar la osteoporosis y utilizar protector solar.

## CONCLUSIONES

La curación de la mucosa es un paso importante en el tratamiento de la EII. Los conceptos más nuevos en el manejo de la enfermedad (*treat to target*) enfatizan la necesidad de monitorear por objetivos la actividad de la enfermedad y tener una conducta proactiva, ya sea con terapia convencional o biológica, para guiar la optimización del tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes, así como la prevención de las complicaciones, incluyendo la hospitalización y la estenosis o colectomía.

El uso de los corticoides, una vez que se ha determinado que son necesarios, debe ser a dosis plena y por el tiempo necesario. No se acepta utilizar corticoides como terapia de mantenimiento; por lo contrario, desestiman los avances de la terapéutica en la EII y aportan mayor morbimortalidad.

Durante el uso de terapias de rescate se debe considerar que el fracaso previo a las tiopurinas se ha considerado siempre un factor de riesgo para la colectomía durante el tratamiento de mantenimiento tras el rescate con ciclosporina, por lo que se recomienda el uso de terapia biológica. El manejo de estos pacientes por parte del gastroenterólogo debe realizarse en conjunto con un especialista en cirugía de coloproctología, un radiólogo, un patólogo y un nutricionista clínico.

La desnutrición debe verse como una complicación mayor, que afecta a una gran proporción de los pacientes con EII y cuya etiología es multifactorial. Debe detectarse y tratarse desde el comienzo de la terapia convencional.

De no existir desnutrición, deben evitarse las dietas restrictivas. Si en el diagnóstico inicial existen deficiencias de vitaminas, hierro, vitamina D u otras, éstas deberán ser suplementadas.

Todos los pacientes con enfermedad inflamatoria deben recibir recomendaciones generales de cuidados e inmunidad, así como recomendaciones individualizadas (manejo de las MEI, comorbilidades, deseos de paternidad y maternidad).

## BIBLIOGRAFÍA

- Solberg IC, Høivik ML, Cvancarova M, et al. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:1456-62.
- Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al. Beclomethasone dipropionate [3 mg] vs 5-aminosalicylic acid [2 g] vs the combination of both [3 mg/2 g] as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:549-53.
- Marín JI, Menchen Viso L. Tratamiento farmacológico. En: Hinojosa J. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Madrid: Ergón; 2014. p. 47-74.
- Vree TB, Dammers E, Exler PS, et al. Liver and gut mucosa acetylation of mesalazine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000;38:514-22.
- Egan LJ, Mays DC, Huntoon CJ, et al. Inhibition of interleukin-1 simulated NF- $\kappa$ B RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity. *J Biol Chem*. 1999;274: 26448-53.
- Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47:410-4.
- Burres GC, Mush MW, Jurivich DA, et al. Effects of mesalamine on the hsp72 stress response in rat IEC-18 intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 1997;113:1474-9.
- Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD000543
- Baron JH, Connell AM, Kanaghini TG, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962;2:441-3.
- Guyton A, Hall J. Hormonas corticosteroides. En: Tratado de fisiología médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 2319-57.
- Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63(3):433-41.
- Tremaine WF, Hanauer SB, Katz S, et al. Budesonide CCr capsules in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1748-54.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:649-70.
- Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423-32.
- Bru C, Sans M, Defelitto MM, et al. Hydrocolonoscopy for evaluating inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177:99-105.
- Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:513-22.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalamine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:93-7.
- Gross V, Bunganic I, Belousova EA, et al. 3g mesalazine granules are superior to 9 mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohn's Colitis*. 2011;5:129-38.
- Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MTX mesalamine [SPD476] for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:95-102.
- Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:666-75;quiz 432-3.



21. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Effect of extended MMX mesalazine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1-8.
22. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, et al. OP011 Budesonide MMX® 9 mg for inducing remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis not adequately controlled with oral 5-ASAs. *J Crohns Colitis.* 2015;9:57.
23. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2137-42.
24. Ingawale DK. An emphasis on molecular mechanisms of antiinflammatory effects and glucocorticoid resistance. *J Complement Integr Med.* 2015;12(1):1-13.
25. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine vs intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120:1323-9.
26. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1587-92.
27. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 1994;330:1841-5.
28. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:760-5.
29. Laharie D, Bourrille A, Branche J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut.* 2018;67:237-43.
30. Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus [FK506] in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:803-8.
31. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128:1805-11.
32. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1587-92.
33. Gomollon F, Dignass A, Annesse V, et al. ECCO. 3 European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:3-25.
34. Ross H, Steele SR, Varma M, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2014;57:5-22.
35. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD004118.
36. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalazine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2929-33.
37. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(2):202-9.
38. Sun L, Wang X, Yao H, et al. Reactive oxygen species mediate Cr(VI)-induced S phase arrest through p53 in human colon cancer cells. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2012;31:95e107.
39. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
40. Pariente B, Mary JY, Danese S, et al. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2015;148(1):52-63.
41. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):650-6.
42. Burri E, Beglinger C. The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(2):197-210.
43. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146(2):374-82.
44. Kozarek RAA, Patterson DJJ, Gelfand MDD, et al. Methotrexate induces clinical and histologic remisión in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 1989;110:353-6.
45. Hasko G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol.* 2013;4:1-8.
46. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332:292-7.
47. Camus M, Seksik P, Bourrier A, et al. Long term outcome of patients with Crohns disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:389-94.
48. Rodríguez-Lago I, Castro-Poceiro J, Fernández-Clotet A, et al. Tacrolimus induces short-term but not long-term clinical response in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020. [Epub ahead of print].
49. Hausmann J, Zabel K, Herrmann E, et al. Methotrexate for maintenance of remission in chronic active Crohn's disease: long term single center experience and meta analysis of observational studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1195-202.
50. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, et al. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:1147-52.
51. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1349-62.
52. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:661-73.
53. Teefy AM, Martin JE, Kovacs MJ. Warfarin resistance due to sulfasalazine. *Ann Pharmacother.* 2000;34(11):1265-8.
54. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1404-10.
55. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's disease and ulcerative colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:205-21.
56. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, et al. Nutrition and IBD: malnutrition and/or sarcopenia? A practical guide. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:8646495.
57. Huffman GB. Evaluating and treating unintentional weight loss in the elderly. *Am Fam Physician.* 2002;65(4):640-50.
58. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1373-9.
59. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:443-68.
60. Brace C, Gloor GB, Ropeleski M, et al. Microbial composition analysis of *Clostridium difficile* infections in an ulcerative colitis patient treated with multiple fecal microbiota transplantations. *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):1133-7.



CAPÍTULO  
**25**

# Terapia biológica antifactor de necrosis tumoral $\alpha$ en la enfermedad inflamatoria intestinal

Norma Nathaly Parra Holguín y Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

## RESUMEN

Los agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ) son los más frecuentemente utilizados en México y en el mundo para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de moderada a grave, cuando el tratamiento convencional ha fallado o los pacientes son intolerantes a éste. En nuestro país están disponibles infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab. Los niveles adecuados de terapia anti-TNF- $\alpha$  se relacionan con la inducción y mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica, una disminución en las hospitalizaciones, menores procedimientos quirúrgicos y una mejoría en la calidad de vida. Es necesario individualizar el tratamiento con estas terapias, ya que no todos los pacientes presentan respuesta primaria y pueden aparecer efectos adversos a corto y largo plazo.

**Palabras clave:** Tratamiento. Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa crónica idiopática. Enfermedad de Crohn.

## INTRODUCCIÓN





La EII es una entidad caracterizada por un proceso inflamatorio del tracto gastrointestinal, con periodos crónicos alternantes de recaídas y remisión; incluye la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC). Actualmente estas enfermedades no tienen cura y el tratamiento se basa en el manejo de los síntomas digestivos, sus complicaciones y las manifestaciones extra-intestinales (MEI). El tratamiento convencional incluye los 5-aminosalicilatos (5-ASA), inmunomoduladores o tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) y esteroides tópicos y sistémicos. En los últimos años se dispone de nuevas terapias, además de la convencional, las cuales han logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes. En pacientes con EII se han encontrado niveles altos de TNF- $\alpha$  en los tejidos, una de las principales citocinas proinflamatorias, junto con otras citocinas como interferón (IFN) y las interleucinas 17 y 12<sup>1</sup>. En los últimos años el tratamiento se ha basado principalmente en agentes anti-TNF- $\alpha$ , ya que se ha demostrado que son una terapia eficaz para el tratamiento de inducción y mantenimiento en la CUCI y la

EC<sup>2,3</sup>. Los agentes anti-TNF- $\alpha$  son los biológicos más frecuentemente utilizados en México y en el mundo. Dentro de los agentes anti-TNF- $\alpha$  disponibles podemos encontrar infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab (Tabla 1). La terapia biológica a base de anti-TNF- $\alpha$  está indicada para el tratamiento de la EII refractaria al tratamiento convencional, en la actividad moderada o grave o cuando los corticosteroides están contraindicados o el paciente es dependiente de esteroides. No todos los pacientes tienen respuesta al tratamiento anti-TNF- $\alpha$  o pierden la respuesta durante la evolución de la enfermedad. Es necesario seleccionar adecuadamente a los pacientes candidatos a recibir esta terapia para una mejor respuesta al tratamiento y evitar los efectos adversos.

## TERAPIA ANTI-TNF- $\alpha$ EN EII

El TNF- $\alpha$  se encuentra significativamente elevado en procesos inflamatorios como la EII, así como en otras enfermedades reumatológicas, incluyendo la artritis reumatoide, la psoriasis y la artritis psoriásica. El TNF- $\alpha$  es una importante

**Tabla 1. Tratamiento anti-TNF- $\alpha$  disponible en México**

Tratamiento	Dosis	Efectos adversos raros
Infliximab 	Inducción: 5 mg/kg iv. en las semanas 0, 2, 6 Mantenimiento: 5 mg/kg iv. cada 8 semanas	Infecciones, linfoma, fiebre, hipotensión, reacción a la infusión
Adalimumab 	Inducción: dosis inicial de 160 mg sc.; en las 2 semanas posteriores, 80 mg sc. Mantenimiento: 40 mg sc. cada 2 semanas	Infecciones, cefalea, reacciones en el sitio de administración
Certolizumab pegol 	Inducción: 400 mg sc. las semanas 0 y 2 Mantenimiento: 400 mg sc. mensuales	Infecciones, leucopenia, neutropenia, cefalea, náuseas, vómito, elevación de transaminasas, reacción en el sitio de administración
Golimumab 	Inducción: dosis inicial de 200 mg sc. Mantenimiento: 100 mg sc. En la semana 2; 50 mg sc. cada 4 semanas (< 80 kg), o 100 mg sc. cada 4 semanas (> 80 kg)	Infecciones, náuseas, vómito, reacción en el sitio de administración

citocina proinflamatoria que ejerce efectos pleiotrópicos sobre diversos tipos de células mediante la activación del factor nuclear de señalización intracelular  $\kappa$ B, la proteína cinasa activada por mitógeno y las caspasas<sup>4</sup>. Los agentes que bloquean estas citocinas han cambiado significativamente el panorama del tratamiento de la EII<sup>5</sup>. La terapia anti-TNF- $\alpha$  a base de infliximab fue aprobada para su uso en la EC en 1998 y para la CUCI en 2005<sup>6</sup>. Los agentes anti-TNF- $\alpha$ , dentro de los efectos que ejercen sobre el sistema digestivo, pueden promover la cicatrización de la mucosa<sup>7,8</sup> y suprimen la inflamación intestinal<sup>8</sup>. Han logrado impactar en la disminución de eventos quirúrgicos y del número de hospitalizaciones a causa de los síntomas y complicaciones de la EII<sup>9</sup>. Como resultado de estas estrategias, ha habido un aumento exponencial en el número de pacientes tratados con monoterapia anti-TNF- $\alpha$  o, más frecuentemente, con terapia combinada<sup>10</sup>. La evaluación precisa de la actividad de la enfermedad es esencial antes de comenzar esta terapia a fin de proporcionar el tratamiento adecuado. La decisión de comenzar la terapia anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con EII se basa en varios factores de gravedad de la enfermedad, las comorbilidades, los posibles beneficios y riesgos, y la evaluación de los costos de atención médica directos e indirectos. En la tabla 1 se resume la terapia biológica anti-TNF- $\alpha$  disponible en México para pacientes con EII.

## ESCRUTINIO ANTES DE INICIAR LA TERAPIA ANTI-FACTORES DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$

Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con agentes biológicos se consideran inmunosuprimidos, por lo que, antes de iniciar estas terapias, es necesario realizar un escrutinio de bacterias o virus, los cuales se pueden presentar al empezar con estas terapias, como se muestra en la tabla 2. Se debe comenzar con muestras sanguíneas como biometría hemática,

**Tabla 2. Escrutinio a realizar antes de iniciar la terapia anti-TNF- $\alpha$** 

Estudios de laboratorio	
Biometría hemática	VIH
Química sanguínea	Virus de Epstein-Barr
Pruebas de función hepática	CMV
VHB	VHS1
VHC	VVZ
VDRL	QuantiFERON gold para Tb
Estudios de imagen	
Telerradiografía de tórax	

pruebas de funcionamiento hepático, niveles de creatinina sérica y pruebas serológicas para algunas enfermedades de transmisión sexual como la sífilis *venereal disease research laboratory* (VDRL) y el VIH, además del virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Se deben incluir algunos anticuerpos como anti-virus de hepatitis A (VHA) contra el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple tipo 1 (VHS1) y virus de la varicela zóster (VVZ). Los pacientes deben ser examinados para detectar tuberculosis (Tb) latente antes de iniciar el tratamiento con inmunomoduladores, ya que la reactivación de la Tb constituye un riesgo. Se puede utilizar una prueba cutánea de tuberculina y/o una prueba sérica de QuantiFERON para Tb y una telerradiografía de tórax. En los pacientes con resultado positivo en cualquiera de estas pruebas, como derivado proteico purificado (PPD) o QuantiFERON gold, con una telerradiografía de tórax normal se establece el diagnóstico de Tb latente<sup>11</sup>.

## Vacunación

Tras el diagnóstico de EII, debe revisarse el historial de vacunación de los pacientes y cualquier vacuna faltante

debe indicarse de inmediato. La vacunación debería preceder idealmente al inicio de la terapia con fármacos inmunosupresores para garantizar la eficacia. Las vacunas con agentes inactivados deben administrarse al menos dos semanas antes de las terapias inmunomoduladoras y las vacunas atenuadas, al menos cuatro semanas antes. Las vacunas con virus vivos atenuados no deben administrarse durante la inmunosupresión o durante el uso de terapias biológicas, dado el riesgo de reactivación de infecciones<sup>11</sup>.

## TERAPIA BIOLÓGICA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$ DISPONIBLE

### Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico de ratón/humano anti-TNF- $\alpha$  compuesto de una región variable murina y una región constante de IgG1 humana<sup>12</sup>. La terapia biológica con infliximab está indicada en caso de falta de respuesta o intolerancia al tratamiento con 5-ASA, esteroides o inmunomoduladores en pacientes con EI y actividad moderada o grave<sup>13</sup>. Diversos estudios han demostrado su eficacia en la inducción y la remisión clínica en pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave<sup>3</sup>, así como en la EC<sup>13</sup>. Está indicado su uso solo o en combinación con inmunomoduladores, caso en el cual el efecto aumenta hasta en el 75-80% de los pacientes<sup>14</sup>. Se ha demostrado que el uso de inmunomoduladores junto con infliximab reduce significativamente el desarrollo de anticuerpos contra infliximab, lo que conduce a la respuesta al tratamiento y a una menor necesidad de escalar el tratamiento durante la evolución de la enfermedad<sup>15</sup>. Uno de los efectos beneficiosos que se observa en la EC fistulizante es el cierre de las fístulas y el mantenimiento de dicho cierre. En la CUCI grave refractaria a esteroides intravenosos (iv.), es una alternativa para evitar la colectomía<sup>13</sup>. Infliximab es administrado por vía iv. a una dosis de 5 mg/kg las semanas 0, 2 y 6 durante la inducción y cada ocho semanas como terapia de mantenimiento.

### Adalimumab

El adalimumab es un mAb anti-TNF- $\alpha$  completamente humanizado que no se puede distinguir de la IgG1 humana normal<sup>12</sup> y tiene una vida media de 10-20 días<sup>16</sup>. Se ha demostrado que el tratamiento con adalimumab es efectivo en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con CUCI<sup>17</sup>, así como en los

pacientes con EC<sup>18,19</sup> de moderada a grave que no responden al tratamiento convencional. Es efectivo para la inducción y mantenimiento de la remisión. Al igual que el infliximab, el adalimumab es efectivo para el cierre de fístulas en la enfermedad perianal en la EC. Se ha observado que es uno de los agentes que induce la cicatrización de la mucosa en pacientes con EI y se asocia con la remisión libre de esteroides, menos procedimientos quirúrgicos y hospitalizaciones, y una mejoría en la calidad de vida<sup>13</sup>. Se recomienda la monoterapia o la terapia combinada de adalimumab con un inmunomodulador (tiopurina o metotrexato), ya que se ha demostrado que es superior a la monoterapia con un agente anti-TNF- $\alpha$  o sólo con azatioprina en los pacientes con EI<sup>13</sup>. Se administra por vía subcutánea (sc.) en dosis de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidos de 40 mg sc. cada dos semanas<sup>20</sup>.

### Certolizumab pegol

El certolizumab pegol es un fragmento Fab de un mAb anti-TNF- $\alpha$  que carece de la porción Fc. La región bisagra del certolizumab está unida covalentemente a dos cadenas reticuladas de un polietilenglicol de 20 kDa<sup>12</sup>. Se encuentra indicado únicamente para el tratamiento de pacientes con EC de moderada a grave que no responden al tratamiento convencional<sup>20</sup>. Se ha demostrado que la administración continua de certolizumab pegol es superior al placebo en el 64% de los pacientes con EC de moderada a grave<sup>21</sup>. Se administra por vía sc. a una dosis de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de 400 mg cada cuatro semanas<sup>20</sup>.

### Golimumab

El golimumab es un mAb anti-TNF- $\alpha$  completamente humanizado que no se puede distinguir de la IgG1 humana normal<sup>12</sup>, y ésta es su principal diferencia con el resto de los tratamientos anti-TNF- $\alpha$ . Está indicado sólo para el tratamiento de la CUCI. Tiene una vida media de 10-20 días<sup>16</sup>. El tratamiento sc. con golimumab induce la respuesta clínica, mantiene la remisión, con efectos además sobre la cicatrización de la mucosa y en los pacientes con CUCI de moderada a grave<sup>22</sup>. La dosis estándar de golimumab para el tratamiento de la CUCI es de 200 mg inicialmente, administrados mediante inyección sc. en la semana 0, seguidos de 100 mg en la semana 2 y luego 50 mg cada cuatro semanas para un peso corporal inferior a los 80 kg o 100 mg cada cuatro semanas para un peso corporal mayor de 80 kg.

**Tabla 3. Optimización del tratamiento a base de terapia anti-TNF- $\alpha$ .**

Niveles de anti-TNF- $\alpha$	Anticuerpos	Actividad clínica de la enfermedad	Indicación
↑	Negativos	Ausente	Continuar con la misma terapia anti-TNF
↑	Negativos	Presente	Cambiar a otro biológico de diferente mecanismo de acción
↓	Negativos	Presente	Aumentar la dosis o disminuir el intervalo entre dosis o cambiar a otro anti-TNF
↓	Positivos	Presente	Agregar un inmunomodulador o cambiar a otro tratamiento biológico de diferente mecanismo de acción

## CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DE TERAPIA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$

Es necesario realizar una historia clínica completa antes de empezar la terapia anti-TNF- $\alpha$  en busca de factores que puedan contraindicarla, como los siguientes: infección activa, Tb latente sin tratamiento, falla cardíaca moderada o grave, hipersensibilidad conocida a los agentes anti-TNF- $\alpha$ , esclerosis múltiple u otra enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, linfoma previo o malignidad actual, inmunodeficiencia congénita o adquirida<sup>23</sup>.

## FALLA DE LA RESPUESTA PRIMARIA

Casi un tercio de los pacientes que inician el tratamiento con terapia anti-TNF- $\alpha$  no muestran respuesta clínica. La tasa de respuesta máxima se alcanza después de 12 semanas. La remisión clínica junto con la cicatrización de la mucosa sólo ocurren en el 30% de los pacientes bajo tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ . La tasa de respuesta a estos tratamientos puede estar influenciada por la extensión de la enfermedad en la CUCI y la localización de la enfermedad en la EC, el tiempo de evolución de la enfermedad, la dosis de anti-TNF- $\alpha$  y la presencia de estenosis no inflamatoria<sup>16</sup>.

## FALLA DE LA RESPUESTA SECUNDARIA

La pérdida de respuesta secundaria es de alrededor del 50% por año en ensayos clínicos controlados con placebo y se presenta en el 10% por año en estudios más pequeños en pacientes donde se optimiza el tratamiento. Existen factores que pueden prevenir la pérdida de la respuesta, como la premedicación con esteroides iv. en el caso de infliximab y el tratamiento inmunosupresor junto con la terapia anti-TNF- $\alpha$  con el fin de reducir su inmunogenicidad. En los pacientes que pierden respuesta está

indicado duplicar la dosis o disminuir el intervalo de administración, lo cual permite recuperar la respuesta en el 50-90% de los casos<sup>16</sup>.

## OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO BASADO EN LA MEDICIÓN DEL AGENTE ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$ Y ANTICUERPOS ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$

La monitorización de los niveles séricos de fármacos y la medición de los niveles de anticuerpos que se desarrollan en algunos pacientes se han propuesto como una herramienta para ayudar a clarificar los mecanismos de pérdida de respuesta, así como para el seguimiento de los pacientes bajo tratamiento con terapia biológica. Esto puede ayudar a la identificación de los pacientes que se beneficiarían de un incremento de la dosis del agente anti-TNF- $\alpha$  y de aquéllos que se beneficiarían de otro mecanismo de acción. Una vez que se ha establecido que los síntomas se deben a la recaída, a pesar de la adherencia al tratamiento, hay varias opciones terapéuticas, la más común de las cuales es la intensificación de la dosis y la reducción de los intervalos de administración de manera empírica cuando no se dispone de la medición de los niveles de fármacos y anticuerpos. Sin embargo, es ideal medir los niveles séricos de anti-TNF- $\alpha$  y los niveles de anticuerpos contra el anti-TNF- $\alpha$ <sup>13</sup>. La segunda opción más comúnmente utilizada es la de cambiar a otro agente anti-TNF- $\alpha$ ; se recomienda un cambio en el tipo de fármaco o cirugía<sup>24</sup> cuando hay una pérdida de respuesta con niveles óptimos de anti-TNF- $\alpha$  y anticuerpos negativos. Cuando un paciente presenta niveles elevados del fármaco sin la presencia de anticuerpos, es necesario cambiar a otro agente con un mecanismo de acción diferente. Si el paciente presenta niveles bajos o intermedios del fármaco en ausencia de anticuerpos, es necesario aumentar la dosis o disminuir el intervalo de tratamiento antes de intentar cambiar a otro agente anti-TNF- $\alpha$ , tal como se ilustra en la tabla 3.

## EFECTOS ADVERSOS

La terapia biológica anti-TNF- $\alpha$  a corto y largo plazo generalmente es bien tolerada. Los agentes anti-TNF- $\alpha$  tienen un buen perfil de seguridad si se realiza un escrutinio adecuado antes de iniciar la terapia anti-TNF- $\alpha$ <sup>10</sup>. Sin embargo, los médicos deben vigilar los eventos adversos, poco frecuentes pero graves, que incluyen una reacción asociada a la infusión manifestada por dolor torácico, disnea o *rash* generalizado, infecciones oportunistas y trastornos autoinmunes<sup>25</sup>. Una estrecha vigilancia de los posibles efectos secundarios y la interrupción de la terapia al presentar algún efecto adverso reducen la morbilidad<sup>5</sup>. Se han relacionado complicaciones dermatológicas en el 20.5% de los pacientes en un seguimiento de 14 años de uso de terapia anti-TNF- $\alpha$ <sup>26</sup>. El riesgo de cáncer de piel no melanoma y linfoma no Hodgkin puede aumentar con el uso de anti-TNF- $\alpha$ , en especial si los agentes anti-TNF- $\alpha$  se combinan con tiopurinas en niños, adolescentes o adultos mayores<sup>27</sup>; en un estudio se reportó la edad avanzada, junto con el género masculino y la enfermedad de larga evolución, como factores para desarrollar un trastorno linfoproliferativo<sup>28</sup>. Las principales reacciones alérgicas a la infusión del anti-TNF- $\alpha$  se observan con infliximab. Las reacciones agudas a la perfusión deben diferenciarse de las reacciones tardías. Las reacciones agudas se definen como aquéllas que ocurren dentro de las primeras 2 h de una infusión, y pueden ser graves o leves. Las reacciones graves generalmente se definen como aquéllas que requieren la interrupción de la perfusión debido a una disnea significativa o a la caída de la presión arterial. Las reacciones leves o moderadas pueden incluir fiebre, disminución leve en la presión arterial, eritema, picazón o escalofríos. Las reacciones tardías ocurren de dos días a dos semanas después de la infusión de infliximab. Los síntomas pueden ser bastante graves y generalmente duran de tres a cinco días<sup>16</sup>. En el resto de los anti-TNF- $\alpha$  las reacciones alérgicas son raras; sólo el 1% de los pacientes presentan reacciones alérgicas experimentadas como erupciones cutáneas, reacción anafiláctica y urticaria<sup>16</sup>.

## MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES Y TERAPIA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$

Las MEI en nuestra población se presentan hasta en el 27.4% de los pacientes con EC y en el 24.7% de los pacientes con CUCI<sup>29</sup>. No sólo el manejo de la EI debe enfocarse a los síntomas digestivos; además, el tratamiento que se indique debe estar orientado a disminuir los síntomas ocasionados por las MEI. La presencia de MEI se

asocia significativamente con el uso de terapia anti-TNF- $\alpha$ . En algunas poblaciones hasta el 40% de los pacientes que inician anti-TNF- $\alpha$  lo hacen con el propósito de tener una respuesta sobre las MEI. En conjunto, los anti-TNF- $\alpha$  logran una respuesta principalmente en la uveítis anterior y en la artritis, donde se observan los mayores beneficios, con respuestas del 88.9 y el 81.2%, respectivamente, y del 54.5% para el pioderma gangrenoso, con resultados similares para otras manifestaciones cutáneas como el eritema nudoso y la estomatitis. El infliximab es el fármaco más utilizado, con una disminución de los síntomas de las MEI hasta del 71.8%<sup>30</sup> y con resultados sobre la mejoría en la densidad mineral ósea de los pacientes con EI.

## EMBARAZO Y TERAPIA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$

Aunque la mayoría de los medicamentos utilizados que forman parte del tratamiento convencional son seguros durante el embarazo y la lactancia<sup>31</sup>, se deben tener ciertas precauciones con los agentes anti-TNF- $\alpha$ . El infliximab y el adalimumab se transfieren a través de la placenta y pueden detectarse en los recién nacidos; se han detectado en bebés hasta seis meses después de su nacimiento<sup>32</sup>. Por lo tanto, se recomienda la interrupción al final del segundo trimestre, alrededor de la semana 30<sup>33</sup>, en pacientes embarazadas en remisión<sup>10,34</sup>. Debido a que el certolizumab pegol es un fragmento Fab de anticuerpo humanizado pegilado contra TNF- $\alpha$  y, como tal, carece de un receptor Fc, puede no ser necesario suspenderlo durante el embarazo, ya que no atraviesa la barrera placentaria. Se ha demostrado que la interrupción del tratamiento anti-TNF- $\alpha$  en el segundo trimestre del embarazo es segura para la madre en términos de control de enfermedades y riesgos relacionados con la reanudación del tratamiento<sup>33</sup>.

## ADULTOS MAYORES Y TERAPIA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$

El uso de anti-TNF- $\alpha$  debe continuar con una vigilancia aún más estrecha en los adultos mayores de 65 años, que tienen una mayor incidencia de infecciones graves que los pacientes más jóvenes<sup>35</sup>. Las contraindicaciones para el uso de la terapia anti-TNF- $\alpha$  son las mismas que para el resto de la población, tomando en cuenta el mayor riesgo de complicaciones. Si el paciente no presenta respuesta o la pierde durante el tratamiento, se debe descartar algún proceso infeccioso y confirmar que los síntomas se deben a la propia actividad de la enfermedad.



## CONCLUSIONES

La terapia biológica anti-TNF- $\alpha$  induce y mantiene la remisión clínica, disminuye de manera importante el número de cirugías y hospitalizaciones, y conlleva una mejoría en la calidad de vida. Las concentraciones adecuadas de los niveles séricos de anti-TNF- $\alpha$  se han asociado con la remisión clínica y endoscópica. Los niveles bajos o indetectables de anti-TNF- $\alpha$  se han asociado con un riesgo incrementado de colectomía, pérdida de eficacia secundaria, desenlaces clínicos peores o aumento en la actividad inflamatoria<sup>13</sup>. Los agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$  han mostrado una reducción en la prevalencia del global de las MEI, así como en la remisión de las mismas, en especial en las asociadas a la actividad de la enfermedad<sup>36</sup>; además, tienen ventajas en la enfermedad complicada, como en la EC fistulizante y en la CUCI grave, para prevenir la colectomía. Sin embargo, a pesar de su eficacia comprobada, los problemas de alto costo y seguridad de la terapia anti-TNF- $\alpha$  se encuentran entre las principales preocupaciones por su uso a largo plazo, preocupaciones que pueden motivar a los médicos y pacientes a suspender el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  cuando se ha alcanzado una remisión sostenida y profunda. La duración de la terapia anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con EI aún no se ha definido y la recomendación es tratarlos caso por caso. Se indica mantener una terapia anti-TNF- $\alpha$  de largo plazo, ya que la discontinuación se asocia con la recaída de la enfermedad<sup>13</sup>. Es importante realizar un escrutinio extenso antes de iniciar la terapia anti-TNF- $\alpha$  y evaluar el esquema de vacunación previo al inicio de terapia inmunomoduladora y biológica anti-TNF- $\alpha$  con el fin de evitar complicaciones a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bradford EM, Ryu SH, Singh AP, et al. Epithelial TNF Receptor Signaling Promotes Mucosal Repair in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunology*. 2017;199:1886-97.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117:244-79.
- Abraham BP, Ahmed T, Ali T. Inflammatory Bowel Disease : Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:115-46.
- Cohen DR, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2017;357:j2505.
- Dubé PE, Punit S, Polk D. Redeeming and old foe: protective as well as pathophysiological roles for tumor necrosis factor in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2015;308:G161-70.
- Levin AD, Wildenberg ME, Van den Brink GR. Mechanism of Action on Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10:989-97.
- Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab Maintenance Treatment Reduces Hospitalizations, Surgeries, and Procedures in Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2005;128:862-9.
- Torres J, Cravo M, Colombel J. Anti-TNF Withdrawal in Inflammatory Bowel Disease. *GE J Port Gastroenterologia*. 2016;23:153-61.
- Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49:1289-97.
- Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants-past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25:453-72.
- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, Galiano MT, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:46-84.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *New Engl J Med*. 2004;350:876-85.
- Gisbert JP, Panés J. Loss of Response and Requirement of Infliximab Dose Intensification in Crohn's Disease: A Review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760-7.
- Allez M, Karmiris K, Louis E, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis*. 2010;4:355-66.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease: Data From the EXTEND Trial. *Gastroenterology*. 2012;142:1102-11.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
- Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14:4-22.
- Schreiber S, Khalik-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239-50.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85-95.
- D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organisation: Safety. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1594-602.
- Ben-horin S, Chowers Y. Tailoring anti-TNF therapy in IBD: drug levels. *Nat Publ Gr*. 2014;11:243-55.
- Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The Safety Profile of Infliximab in Patients With Crohn's Disease: The Mayo Clinic Experience in 500 Patients. *Gastroenterology*. 2004;126:19-31.
- Fréling E, Baumann C, Cuny JF, et al. Cumulative Incidence of, Risk Factors for, and Outcome of Dermatological Complications of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A 14-Year Experience. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1586-96.
- Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and Malignant Complications of TNF Inhibitor Therapy in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1835-42.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2007;374:1617-25.
- Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Bosques-Padilla FJ, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine*. 2019;98:e16291.
- Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gast Hep*. 2017;15:25-36.
- Mañosa M, Navarro-Illavat M, Marín L, et al. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:427-32.
- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-92.
- Zelinkova Z, Van Der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of Discontinuing Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy During Pregnancy on the Course of Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:318-21.
- Van Der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. ECCO Guidelines/Consensus Paper The Second European Evidence-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:107-24.
- Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced Age Is an Independent Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients Given Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:30-5.
- Löfberg R, Louis EV, Reinisch W, et al. Adalimumab Produces Clinical Remission and Reduces Extraintestinal Manifestations in Crohn's Disease: Results from CARE. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1-9.



## CAPÍTULO 26

# Tratamiento biológico: más allá de la terapia antifactor de necrosis tumoral $\alpha$

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Norma Nathaly Parra Holguín

### RESUMEN

Se han conseguido grandes avances dentro de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto en la enfermedad de Crohn (EC) como en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), lo que ha generado el desarrollo de nuevas terapias para todos esos pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento convencional, incluyendo a los dependientes de esteroides, que no han respondido o han perdido la respuesta a los agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ). Con la llegada de estas nuevas terapias, se dispone de nuevas vías de administración y nuevos objetivos terapéuticos con mayor eficacia y menores efectos adversos. Algunas de estas terapias ya han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration* [FDA]) de EE.UU. para el tratamiento de la EII, y el resto se encuentran en fase de estudio para su futura aprobación.

**Palabras clave:** Nuevos tratamientos. Enfermedad inflamatoria intestinal. Antiintegrinas. Inhibidores de la Janus cinasa. Antiinterleucinas. Antiesfingosinas.

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han realizado avances en el descubrimiento de la patogenia de la EII; conforme se han descubierto las diferentes vías fisiopatológicas que participan en el desarrollo de la CUCI y la EC, se han desarrollado múltiples blancos terapéuticos. Estos nuevos tratamientos se basan principalmente en terapias biológicas complejas, y se han observado grandes beneficios sobre la evolución de la enfermedad, pero con algunos riesgos y efectos adversos en algunos pacientes. La primera terapia biológica disponible es la terapia anti-TNF- $\alpha$ , gracias a la cual el objetivo del tratamiento de la EII ha pasado de ser el control de los síntomas a cambiar la progresión de la enfermedad y preservar la función intestinal<sup>1</sup>. El uso de terapia anti-TNF- $\alpha$  ha mostrado que sólo bloquear una citocina proinflamatoria es efectivo para inducir y mantener la remisión clínica en un subgrupo de pacientes con actividad de moderada a grave, en los cuales el tratamiento convencional es refractario. En este tipo de terapia se ha conseguido la mayor cantidad de avances, pero los

médicos y pacientes tienen grandes preocupaciones, como la vía de administración; al ser moléculas de gran peso molecular, su vía de administración se limita a la vía intravenosa (iv.) o la subcutánea (sc.), las cuales pueden disminuir la adherencia al tratamiento de los pacientes con EII<sup>2,3</sup>. La administración de productos biológicos parenterales también está asociada con altos costos indirectos, incluida la necesidad de visitas ambulatorias, personal especializado y programas de apoyo al paciente para coordinar la entrega y administración de la terapia<sup>2</sup>. No obstante, los agentes anti-TNF- $\alpha$  no son efectivos en todos los pacientes con EII, ya que una tercera parte pueden ser no respondedores primarios y más de la mitad de los pacientes respondedores de manera inicial pueden tener una pérdida de respuesta secundaria a la terapia anti-TNF- $\alpha$ , ya que desarrollan anticuerpos que bloquean el efecto del medicamento durante la evolución de la EII. Una de las principales causas de falla primaria al tratamiento anti-TNF- $\alpha$  es que no es un factor importante en el desarrollo de inflamación en algunos pacientes<sup>1,4</sup> y cuando estos tratamientos fallan la única opción para

**Tabla 1. Tratamiento antiintegrinas**

Terapia	Indicación	Dosis y vía de administración	Fase de estudio	Aprobación por la FDA	Efectos adversos raros
Vedolizumab	CUCI y EC	Inducción 300 mg iv. en las semanas 0, 2 y 6 Mantenimiento 300 mg iv. cada 8 semanas	Aprobado	Sí	Nasofaringitis, cefalea, artralgias e infecciones del tracto respiratorio superior
Natalizumab	EC	300 mg iv. cada 4 semanas	Aprobado	Sí	LMP, cefalea, fatiga, artralgias, infecciones de las vías urinarias y respiratorias bajas y gastroenteritis
Etrolizumab	CUCI	105 mg sc. cada 4 semanas	Fase III	No	Artralgias, nasofaringitis, cefalea, náuseas, infecciones respiratorias
Abrilumab	CUCI	Inducción 7, 21 o 70 mg sc. en las semanas 0, 2 y 4	Fase II	No	Reacción en el sitio de inyección, seguido de nasofaringitis, cefalea y artralgias
AJM300	CUCI	960 mg v.o. 3 veces al día	Fase III	No	Nasofaringitis, alteraciones en laboratorios sin necesidad de tratamiento

ellos es la cirugía, la cual no cura la enfermedad y genera mayor tasa de complicaciones<sup>5</sup>. Todas estas limitaciones provocan la necesidad del desarrollo de nuevas terapias para cumplir con los objetivos principales del tratamiento, lograr la remisión clínica, endoscópica e incluso histológica para la CUCI o radiológica para la EC, así como mejorar la calidad de vida. A continuación se describen los nuevos tratamientos que ya están aprobados y otros en estudio para su potencial uso en pacientes con EI.

Los avances en estos nuevos tratamientos se están llevando a cabo principalmente en cuatro terapias de acuerdo a su mecanismo de acción: antiintegrinas, antiinterleucinas, inhibidores de la Janus cinasa (JAK) y terapia dirigida a las esfingosinas.

## TERAPIA ANTIINTEGRINAS

La terapia biológica anti-integrinas está enfocada al bloqueo selectivo de diversas subunidades de las integrinas las cuales se expresan a nivel endotelio vascular y permiten el paso de leucocitos del espacio intravascular al sitio de inflamación a nivel intestinal<sup>1,6</sup>. En la tabla 1 se muestran las diferentes terapias dirigidas al bloqueo de diversas subunidades de las integrinas.

### Natalizumab (Tysabri)

El natalizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal inmunoglobulina G tipo 4 (IgG4) humano que se dirige a la subunidad  $\alpha 4$  de las integrinas. Fue aprobado por la FDA en 2008<sup>7</sup> para el tratamiento de pacientes con EC y esclerosis múltiple. La integrina  $\alpha 4\beta 1$  interactúa con

*vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) en el endotelio vascular a nivel del sistema nervioso central (SNC), así como en el intestino<sup>1</sup>. Este tratamiento se encuentra disponible para la inducción y remisión en pacientes con EC con actividad de moderada a grave en EE.UU.<sup>7</sup>, con fracaso a la terapia convencional, sean vírgenes o no a la terapia anti-TNF- $\alpha$ . La dosis indicada es de 300 mg iv. cada cuatro semanas, por lo que se debe suspender la terapia en los pacientes que no tengan una respuesta clínica a la semana 12 y en los pacientes a los que después de seis meses no se les pueda retirar la terapia con esteroides<sup>8</sup>. Se ha reportado que, al reducir el tráfico de células T al cerebro, el natalizumab puede afectar a la inmunidad cerebral contra los virus y, en algunos casos, puede causar una infección cerebral fatal, llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), debido a la reactivación del virus de John Cunningham (JC). Se recomienda realizar una serología viral para el virus JC, ya que una prueba positiva para dicho anticuerpo antiviral JC es un factor de riesgo para LMP<sup>9</sup>, y habría que considerar una terapia diferente a natalizumab como tratamiento a largo plazo. Además, se pueden presentar efectos adversos más leves, como cefalea, fatiga, artralgias, infecciones de las vías urinarias, de las vías respiratorias bajas y gastrointestinales<sup>7</sup>.

### Vedolizumab (Entyvio)

Aprobado por la FDA en 2014 para el tratamiento de pacientes con CUCI y EC<sup>10</sup>, el vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que bloquea la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , que inhibe la adhesión de leucocitos al endotelio bloqueando la interacción entre la integrina  $\alpha 4\beta 7$  y su receptor MAdCAM-1, expresado en los vasos sanguíneos

y ganglios linfáticos asociados con el tracto gastrointestinal<sup>1</sup>, resultando una actividad antiinflamatoria selectiva intestinal<sup>11</sup>. La terapia biológica con vedolizumab se encuentra indicada para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI<sup>12</sup> y EC<sup>13</sup> de moderada a grave que han fracasado a la terapia convencional como esteroide dependencia, intolerancia o pérdida de respuesta a la terapia anti-TNF- $\alpha$ . Puede utilizarse como tratamiento biológico de primera línea en pacientes que nunca han recibido terapia anti-TNF<sup>12</sup>. La terapia con vedolizumab induce y mantiene la remisión clínica, la cicatrización de la mucosa y la remisión libre de esteroides, así como la remisión histológica en la CUCI y la remisión transmural o radiológica en la EC. La dosis recomendada es la misma para la CUCI y la EC, y consiste en la infusión iv. de 300 mg las semanas 0, 2 y 6, seguidas de infusiones intravenosas cada ocho semanas como terapia de mantenimiento. Los pacientes con EC que no logran la respuesta clínica en la semana 6 pueden beneficiarse de una administración adicional en la semana 10. Se debe discontinuar la terapia si el paciente no presenta respuesta a la semana 14. Los principales efectos adversos descritos son: nasofaringitis, cefalea, artralgias e infecciones del tracto respiratorio superior.

La principal diferencia entre el natalizumab y el vedolizumab es que el primero inhibe el tráfico de leucocitos en múltiples órganos, incluido el cerebro, mientras que el segundo actúa específicamente con heterodímeros  $\alpha 4\beta 7$  intestinales tróficos y, por lo tanto, inhibe el tráfico de linfocitos selectivamente en el intestino<sup>1</sup> sin complicaciones sobre el sistema nervioso central hasta el momento. Debido a que el vedolizumab actúa selectivamente en el intestino tiene un nulo efecto sistémico, lo cual se traduce en menos eventos adversos<sup>1</sup>.

## **Etrolizumab**

Es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a la subunidad  $\beta 7$  de las integrinas heterodiméricas  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha E\beta 7$ <sup>14</sup>. Esta terapia suprime el tráfico de linfocitos en el intestino y la retención de linfocitos en el compartimento intraepitelial<sup>1</sup>. Se encuentra indicado en pacientes con CUCI de moderada a grave refractarios a la terapia convencional<sup>14</sup>. Se ha evaluado para la inducción de la remisión: a un grupo se le administró por vía sc. etrolizumab 100 mg en las semanas 0, 4 y 8 (y placebo en la semana 2) y a otro grupo se le administró una dosis de carga de etrolizumab 420 mg sc., seguida por dosis de 300 mg sc. en las semanas 2, 4 y 8. La tasa de remisión clínica fue mayor en los grupos de etrolizumab que en el de placebo. La ausencia de tratamiento previo con anti-TNF- $\alpha$ , la

ausencia de cirugía intestinal previa, la ausencia de enfermedad fistulizante previa, el aumento de la albúmina basal y la disminución de la proteína C reactiva basal se identificaron como factores asociados con la remisión clínica<sup>15</sup>. Actualmente se están realizando estudios en fase III para la evaluación del mantenimiento de la remisión clínica en pacientes vírgenes a la terapia anti-TNF- $\alpha$ <sup>16</sup>.

## **Abrilumab**

Es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado IgG2 contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$ <sup>1</sup>. Se ha evaluado en fase II en pacientes con CUCI de moderada a grave, quienes no presentaron respuesta a la terapia convencional, evaluando la inducción de la remisión clínica a las ocho semanas. Los pacientes se distribuyeron en cinco grupos: abrilumab por vía sc. 7, 21 o 70 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de aplicaciones sc de cada cuatro semanas; abrilumab 210 mg sc. en una dosis única en el día 1, y grupo de placebo. Se alcanzó una remisión clínica del 0.0% en el grupo de 7 mg, del 3% en el de 21 mg, del 13.3% en el de 70 mg, del 12.7% en el de 210 mg en dosis única y del 4.3% en el de placebo<sup>17</sup>. El tratamiento con abrilumab durante ocho semanas produjo la cicatrización de la mucosa en los pacientes con CUCI en el 14.3, el 15.0, el 32.7, el 29.1 y el 25.9% de los pacientes en los cinco grupos, respectivamente<sup>18</sup>. El evento adverso más frecuentemente presentado entre los 4 grupos de abrilumab y placebo fue la reacción en el sitio de inyección, seguida de nasofaringitis, cefalea y artralgias.

## **AJM300**

Está dirigido contra la subunidad de integrina  $\alpha 4\beta 7$ , que es expresada por los linfocitos<sup>19</sup>; las integrinas  $\alpha 4\beta 7$  son las principales responsables de dirigir las células T al intestino<sup>20</sup>. La eficacia terapéutica y la seguridad de AJM300 se han probado en un estudio en fase IIa con 102 pacientes con CUCI. Durante ocho semanas se administraron 960 mg por vía oral (v.o.) tres veces al día para evaluar la inducción de la remisión clínica. La remisión clínica se presentó en el 23.5% de los participantes y la cicatrización de la mucosa, en el 58.8%. El estudio demostró una significativa mejoría en la respuesta clínica, la remisión endoscópica y la respuesta histológica. No se documentaron efectos adversos graves y el efecto adverso leve más común fue la nasofaringitis<sup>19</sup>. Actualmente se está llevando a cabo un estudio en fase III con las mismas dosis para evaluar la eficacia y la seguridad en pacientes con CUCI<sup>21</sup>.

**Tabla 2. Tratamiento antiinterleucinas**

Terapia	Indicación	Dosis y vía de administración	Fase de estudio	Aprobación por la FDA	Efectos adversos
Ustekinumab	CUCI y EC	Inducción ≤ 55 kg: 260 mg iv. > 55-85 kg: 390 mg iv. > 85 kg: 520 mg iv. Mantenimiento 90 mg sc. cada 8 semanas	Aprobado	Sí	Vómito, nasofaringitis, eritema en el sitio de inyección, candidiasis vulvovaginal, bronquitis, prurito, infecciones del tracto urinario y sinusitis
Rizankinumab	EC	Inducción 600 mg iv. en las semanas 0, 4 y 8 Mantenimiento 180 mg sc. cada 8 semanas	Fase III	No	Artralgias, cefalea, dolor abdominal, nasofaringitis y náuseas
Mirikizumab	EC	Inducción 600 mg iv. en las semanas 0, 4 y 8 Mantenimiento 200 mg sc. cada 4 semanas	Fase III	No	Infecciones de las vías respiratorias altas, reacción en el sitio de inyección, hipertensión, diarrea

## TERAPIA ANTIINTERLEUCINAS

### Ustekinumab

El ustekinumab fue aprobado en 2016 por la FDA como tratamiento para la EC y en octubre de 2019 para la CUCI<sup>22</sup>. Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une de manera selectiva a la subunidad p40 que comparten las interleucinas (IL) 12 y 23<sup>23</sup>, las cuales están involucradas en la respuesta inflamatoria a través de la activación de células T CD4, que han sido implicadas como importantes contribuyentes de la inflamación crónica en la EC. Se sugiere el uso de ustekinumab para el tratamiento de la EC<sup>15,24</sup> y la CUCI<sup>25</sup> en pacientes que han fallado o son intolerantes a la terapia convencional y anti-TNF- $\alpha$ , ya que se ha demostrado buena respuesta en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica<sup>24</sup>. La dosis inicial recomendada es una infusión inicial por vía iv. de acuerdo con el peso del paciente: si pesa menos de 55 kg, se le administran 260 mg iv. de ustekinumab; si pesa entre 55 y 85 kg, se infunden 390 mg iv., y en los pacientes que pesen más de 85 kg se aplican 520 mg iv., seguidos de 90 mg sc. a las ocho semanas como terapia de mantenimiento<sup>22</sup>. Los factores asociados a la respuesta a ustekinumab son: sexo femenino, edad temprana al inicio del tratamiento, enfermedad ileocolónica y corta duración de la enfermedad (< 5 años). La exposición previa a la terapia anti-TNF- $\alpha$  parece estar asociada con una disminución de las tasas de respuesta a la terapia con ustekinumab al comparar con pacientes vírgenes a la terapia anti-TNF- $\alpha$ . Los efectos adversos más frecuentes son: vómito, nasofaringitis, eritema en el sitio de inyección, candidiasis vulvovaginal, bronquitis, prurito, infecciones del tracto urinario y sinusitis<sup>15,24</sup>. Las terapias antiinterleucinas se resumen en la tabla 2.

### Risankizumab

Los polimorfismos del gen del receptor de IL-23 se asocian con la susceptibilidad a la EC. Esta IL-23 es un regulador clave de las células T que contribuyen a la producción de citocinas inflamatorias en los tejidos<sup>26,27</sup>. En un estudio a corto plazo, el risankizumab fue más efectivo que el placebo para inducir la remisión clínica en pacientes con EC activa. Por lo tanto, el bloqueo selectivo de IL-23 podría ser un enfoque terapéutico viable en la EC<sup>26</sup>. Se evaluó la eficacia del risankizumab en un estudio de inducción con 200 mg, 600 mg y placebo por vía iv., y se observó una remisión clínica a las ocho semanas del 24% con 200 mg, del 37% con 600 mg y de sólo el 15% con el placebo<sup>26</sup>. En el estudio de mantenimiento con 180 mg sc. de risankizumab, el 71% de los pacientes alcanzaron la remisión clínica a las 52 semanas, el 35% obtuvieron una mejoría endoscópica y hubo un 24% con cicatrización de la mucosa. Los eventos adversos más frecuentes fueron: artralgias, cefalea, dolor abdominal, nasofaringitis y náuseas<sup>28</sup>. Actualmente se está evaluando la eficacia y la seguridad en un estudio en fase III para la inducción de la remisión en pacientes con EC de moderada a grave<sup>29</sup>.

### Mirikizumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado dirigido específicamente a la subunidad p19 de la citocina IL-23. En pacientes con EC se distribuyeron en cuatro brazos de estudio que consistieron en la administración de 200, 600, 1,000 mg y placebo de mirikizumab iv. las semanas 0, 4 y 8. La remisión endoscópica se alcanzó en el 15.6 y el 20.3% de los grupos de 600 y 1,000 mg, respectivamente.

Tabla 3. Tratamiento con inhibidores de JAK					
Nombre	Indicación	Dosis y vía de administración	Fase de estudio	Aprobación por la FDA	Efectos adversos raros
Tofacitinib	CUCI	Inducción 10 mg v.o. 2 veces al día por 8 semanas Mantenimiento 5 o 10 mg v.o. 2 veces al día	Fase IV	Sí	Cefalea, nasofaringitis, artralgias e infecciones principalmente por varicela zóster
Upadacitinib	CUCI	100 mg o 200 mg v.o. cada 24 h	Fase III	No	Infecciones de las vías respiratorias, fiebre, náusea, vómito, trombosis
	EC	24 mg v.o. cada 24 h	Fase III	No	
Filgotinib	EC	200 mg v.o. cada 24 h	Fase III	No	Nasofaringitis e infecciones de las vías urinarias
	CUCI	100 mg o 200 mg v.o. cada 24 h	Fase III	No	

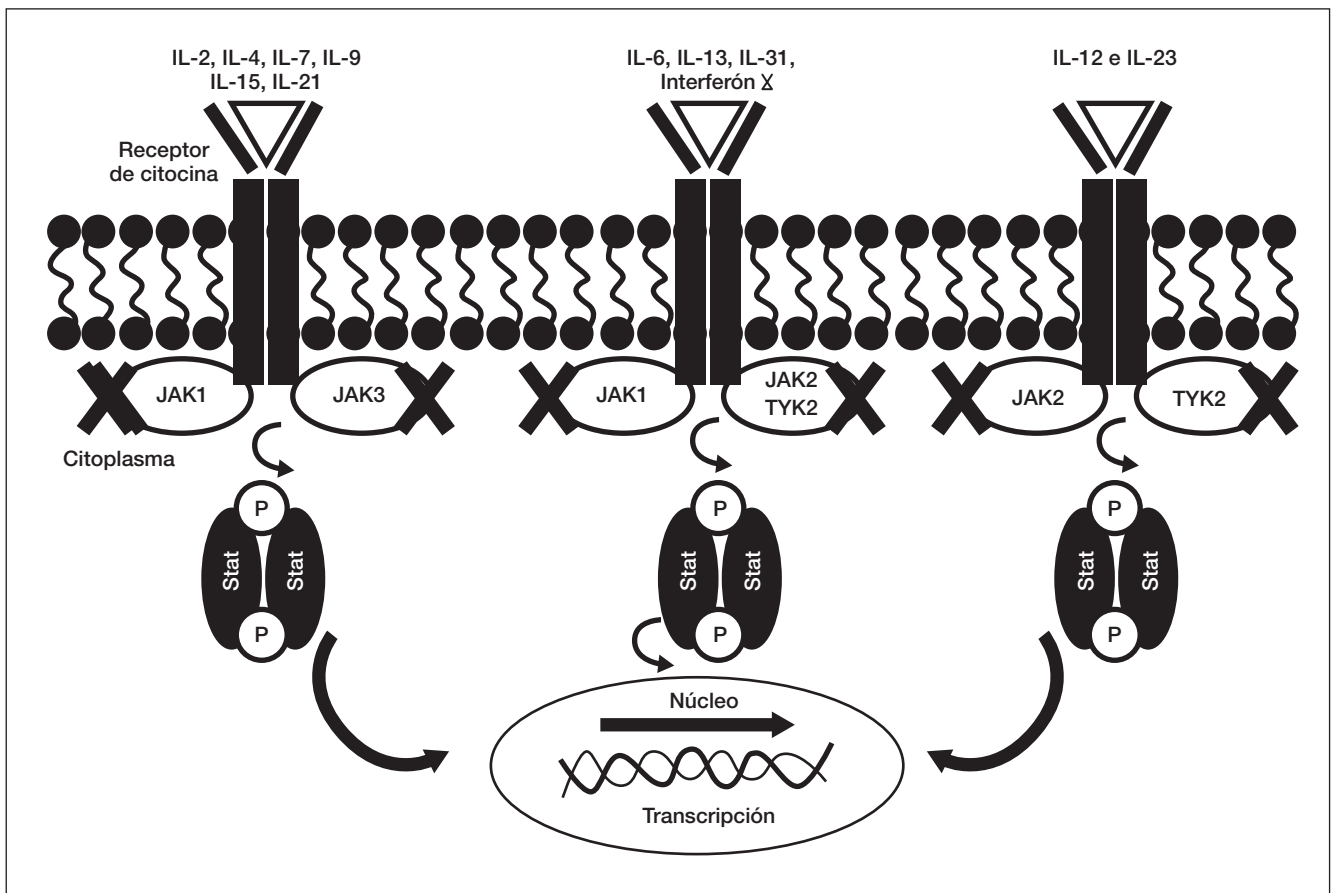


Figura 1. Vías de señalización de las JAK.

Actualmente está siendo evaluado para la fase de mantenimiento de la remisión<sup>30</sup>.

### INHIBIDORES DE LAS JANUS CINASAS

Las JAK son una familia de cuatro tirosina-quinasas intracelulares: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina-quinasa 2 (TYK2)<sup>23</sup>, que fosforilan residuos hidroxilo de tirosina en sus proteínas blanco, modificando su actividad, con afinidad hacia

diferentes de tipos de receptores, como el gp-130, que estimula la IL-6 y la IL-11 por medio de las JAK1, JAK2 y TYK2, el receptor de cadena β, que produce IL-3 e IL5 y factor estimulante de colonias β2 por medio de las JAK2, el receptor de cadena γ común, que incluye IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 por medio de las JAK1 y JAK3, y la familia de receptores de interferón por medio de las JAK1, JAK2 y TYK2. La unión de una citocina a su receptor induce la activación de las JAK asociadas a dicho receptor, y esto produce finalmente la fosforilación de los transductores,

**Tabla 4. Tratamiento dirigido a las esfingosinas**

Nombre	Indicación	Dosis y vía de administración	Fase de estudio	Aprobación por la FDA	Efectos adversos raros
Ozanimod	CUCI	0.5 o 1 mg v.o. cada 24 h	Fase III	No	Infecciones, cefalea, dolor abdominal, vómito, artralgias
	EC	1 mg v.o. cada 24 h	Fase III	No	
Etrasimod	CUCI	2 mg v.o. cada 24 h	Fase III	No	Infecciones de las vías respiratorias, anemia, dolor abdominal, infecciones de las vías urinarias
Amiselimod	EC	0.4 mg v.o. cada 24 h	Fase II	No	Cefalea, infecciones respiratorias, náuseas, vómito

que participan en la regulación de la expresión de cientos de proteínas que contribuyen al desarrollo de inflamación, tal como se ilustra en la figura 1<sup>31,32</sup>. Las terapias disponibles y en estudio se muestran en la tabla 3.

### Tofacitinib

El tofacitinib fue aprobado en mayo de 2019 por la FDA como tratamiento en la CUCI<sup>33</sup>. Es un inhibidor principalmente de las JAK1 y JAK 3. En un estudio en fase III en pacientes con CUCI se evaluó la inducción de la remisión con tofacitinib v.o. 10 mg dos veces al día por ocho semanas; se logró la remisión clínica del 18.5% de los pacientes. Posteriormente se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica con tofacitinib 5 y 10 mg v.o.: a la semana 52 fue del 34.3 y del 40.6%, respectivamente. Respecto a la remisión endoscópica a la semana 8, se presentó en el 6.7% con tofacitinib 10 mg y sólo en el 1.6% en el grupo de placebo. La cicatrización de la mucosa se alcanzó en el 31.3% de los pacientes tratados con tofacitinib 10 mg y sólo en el 15.6% del grupo de placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron: cefalea, nasofaringitis, artralgias e infecciones<sup>34</sup>. Para los pacientes con EC se evaluó tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día por ocho semanas, en comparación con placebo; los pacientes que alcanzaron la remisión clínica fueron incluidos en la fase de mantenimiento con 5 y 10 mg de tofacitinib por 26 semanas, comparando con otro grupo que recibió placebo. A la semana 8 de inducción, la remisión clínica alcanzada fue del 43.5 y del 43.0% con 5 y 10 mg dos veces al día, respectivamente, y del 36.7% en el grupo de placebo. Con respecto al mantenimiento, la proporción de pacientes con respuesta clínica fue del 55.8% en el grupo de tofacitinib 10 mg, del 39.5% en el grupo de tofacitinib 5 mg y del 38.1% en el grupo de placebo<sup>35</sup>. En la evaluación a las 48 semanas, los resultados fueron similares, sin diferencias significativas para la EC. Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fueron: cefalea, náuseas, dolor

abdominal, nasofaringitis, infecciones de las vías urinarias y artralgias<sup>36</sup>. Por todo ello, tofacitinib no fue efectivo en pacientes con EC.

Se está llevando a cabo un estudio en fase IV en pacientes con CUCI que recibieron durante un tiempo mayor de dos años la dosis de tofacitinib de 10 mg y se encuentran en mantenimiento de la remisión, para evaluar una dosis flexible de 5 o 10 mg v.o. dos veces al día<sup>37</sup>.

### Filgotinib

Es un inhibidor con mayor selectividad para JAK1 que para JAK2 y JAK3<sup>38</sup>. Para evaluar la inducción de la remisión en pacientes con EC de moderada a grave, se administraron 200 mg v.o. una vez al día frente a placebo durante un periodo de 10 semanas. El 47% de los pacientes que recibieron filgotinib alcanzaron la remisión clínica a la semana 10 frente al 23% en el grupo de placebo. Los efectos adversos más frecuentemente presentados fueron: nasofaringitis e infecciones de las vías urinarias<sup>39</sup>. Actualmente se encuentra en reclutamiento en fase III para pacientes con EC<sup>40</sup> y CUCI<sup>41</sup> con actividad de moderada a grave vírgenes a terapia biológica o que ya han presentado falla o intolerancia a algún otro tratamiento biológico.

### Upadacitinib

Es un inhibidor oral selectivo de JAK1 en comparación con JAK2, JAK3 y TYK2<sup>42,43</sup>. El upadacitinib regula a la baja múltiples citocinas proinflamatorias, incluidas las siguientes interleucinas: IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 e interferón  $\gamma$ , que son relevantes para la patogénesis de la EI<sup>44</sup>. En un estudio se incluyeron 220 pacientes con EC para evaluar la inducción de la remisión clínica; los pacientes recibieron upadacitinib v.o. dos veces al día; se encontró remisión clínica en el 13% de los pacientes con 3 mg, en el 27% con 6 mg, en el 11% con 12 mg y en el 14% con 24 mg una vez al día. La remisión endoscópica



crecía conforme mayor era la dosis, pero no la remisión clínica<sup>42</sup>. Los resultados fueron similares para la CUCI, con dosis de 7.5, 15, 30 o 45 mg una vez al día: se observó una remisión clínica a la semana 8 del 8.5, el 14.3, el 13.5 y el 19.6%, respectivamente, frente al 0% en el grupo de placebo<sup>45</sup>. Actualmente se están realizando estudios en fase III para ambas enfermedades<sup>46,47</sup>.

## TERAPIA DIRIGIDA A LAS ESFINGOSINAS

En la tabla 4 se resumen los diversos tratamientos anti-esfingosinas en evaluación para pacientes con EII.

### Ozanimod

Los fármacos de moléculas pequeñas tienen propiedades intrínsecas que los distinguen de las terapias biológicas: son administrados por v.o., tienen una vida media corta y bajo riesgo de inmunogenicidad<sup>2</sup>. El ozanimod es un agonista oral de los subtipos de receptores de esfingosina-1-fosfato y 5 que inducen el secuestro de linfocitos periféricos, disminuyendo potencialmente el número de linfocitos activados que circulan en el tracto gastrointestinal<sup>48</sup>. En la semana 8, se produjo la remisión clínica en 11 de 67 pacientes (16%) que recibieron 1 mg de ozanimod y en 9 de 65 pacientes (14%) que recibieron 0.5 mg de ozanimod, en comparación con 4 de 65 (6%) que recibieron placebo. En la semana 32, la tasa de remisión clínica fue del 21% en el grupo que recibió 1 mg de ozanimod, del 26% en el grupo que recibió 0.5 mg y del 6% en el grupo de placebo. Los principales efectos adversos presentados fueron anemia y cefalea<sup>48</sup>. Los resultados preliminares en EC con ozanimod 1 mg v.o. al día mostraron mejoría en la cicatrización de la mucosa en pacientes con EC de moderada a grave tratados por 12 semanas<sup>49</sup>. Actualmente se está llevando a cabo un estudio en fase III para evaluar la inducción y mantenimiento de la remisión clínica para la CUCI y la EC<sup>50,51</sup>.

### Etrasimod

Es un modulador selectivo de los receptores de esfingosina S1P1, S1P4 y S1P5 disminuyendo la producción de diversas citocinas<sup>52</sup>. Después del tratamiento con etrasimod 2 mg una vez al día, se observó una disminución de aproximadamente el 53% en el recuento medio de linfocitos en pacientes sanos voluntarios en el día 3, con una disminución continua al 69% en el día 21 y la recuperación de linfocitos dentro del 5% de la línea de base siete

días después de la interrupción del fármaco<sup>53</sup>. Se realizó un estudio en fase II en CUCI integrado por tres grupos: 1 mg, 2 mg y placebo por 12 semanas v.o. una vez al día; el objetivo primario fue una mejoría en el Índice de Mayo Modificado que evalúa la frecuencia de deposiciones, sangrado rectal y hallazgos endoscópicos. A las 12 semanas, la administración de etrasimod 2 mg logró diferencias significativas con base en el objetivo primario comparado con el grupo de placebo. La mejoría endoscópica se presentó en el 41.8% de los pacientes en el grupo de 2 mg. La remisión clínica se observó en el 33.0% del grupo de etrasimod 2 mg y en el 8.1% del grupo de placebo. No se encontraron diferencias significativas en relación con los efectos adversos comparados con el grupo de placebo<sup>54</sup>. Se encuentra en reclutamiento un estudio en fase III con etrasimod 2 mg v.o. por 52 semanas en CUCI<sup>55</sup>.

### Amiselimod

Es un modulador del receptor de esfingosina 1 con un perfil de seguridad cardíaca más favorable que otros moduladores del receptor S1P1<sup>56</sup>. Ha sido evaluado en pacientes con EC, con enfermedad clínicamente activa y elevación de biomarcadores, en pacientes que estuvieron en tratamiento previamente con esteroides, inmunomoduladores y/o agentes anti-TNF- $\alpha$ . La dosis evaluada fue de 0.4 mg v.o. una vez al día durante 14 semanas. El objetivo primario de *Crohn's disease activity index* (CDAI) se alcanzó en 19/39 (48.7%) en el grupo de amiselimod y en 20/37 (54.1%) en el grupo de placebo. Se observaron efectos adversos en ambos grupos, las infecciones se presentaron en el 26 versus 13% del grupo de placebo y además, se observaron algunos trastornos cardíacos como taquicardia ventricular, bradicardia y extrasístoles ventriculares<sup>57</sup>. No se observó ningún efecto en la actividad clínica o bioquímica de la enfermedad, por lo que hasta el momento no se encuentra en proceso ningún estudio en fase III.

## CONCLUSIONES

Actualmente existen nuevas opciones terapéuticas aprobadas para el tratamiento de pacientes con EII, tales como vedolizumab (EC y CUCI), ustekinumab (EC y CUCI) y tofacitib (CUCI), las cuales constituyen terapias biológicas o inhibidores de moléculas pequeñas diferentes al bloqueo del TNF- $\alpha$ . En México, hasta marzo de 2020, están aprobados el vedolizumab para la EC y la CUCI y el ustekinumab para la EC. El tratamiento de la EII es un reto, ya que contamos con varias terapias con diferentes mecanismos de

acción, y el tratamiento tendrá que ser personalizado para poder seleccionar el más adecuado para cada paciente de acuerdo con diversos factores (clínicos, genéticos, transcrip-tómicos, proteómicos y metabólicos).

En un futuro cercano otra opción será la combinación de dos tratamientos biológicos con el fin de alcanzar diversos desenlaces como las remisiones clínica, bioquímica, endoscópica, radiológica e histopatológica para mejorar la calidad de vida, reducir las hospitalizaciones y evitar los procedimientos quirúrgicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24:1868-80.
- Ma C, Battat R, Dulai PS, et al. Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*. 2019;79:1321-35.
- Wentworth BJ, Buerlein RCD, Tuskey AG, et al. Nonadherence to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2053-61.
- Billiet T, Rutgeerts P, Ferrante M, et al. Targeting TNF  $\alpha$  for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:75-101.
- Núñez-Gómez L, Mesonero-Gismero F, Albillos-Martínez A, et al. Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Beyond Luminal Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:576-82.
- Danese S, Panés J. Development of Drugs to Target Interactions Between Leukocytes and Endothelial Cells, and Treatment Algorithms for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2014;147:981-9.
- Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1672-83.
- U.S. Food & Drug Administration. TYSABRI (natalizumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval. 2004. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125104s05761bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125104s05761bl.pdf).
- Chen Y, Bord E, Tompkins T, et al. Asymptomatic Reactivation of JC Virus in Patients Treated with Natalizumab. *N Engl J Med*. 2009;361:1067-74.
- U.S. Food & Drug Administration [Internet]. ENTYVIO (vedolizumab) for injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval. 2014. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125476s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125476s0001bl.pdf).
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. 2013;711-21.
- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal : Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:46-84.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:4-22.
- Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, et al. Etralizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2014;6736:1-10.
- Atreya R, Neurath MF. Mechanisms of molecular resistance and predictors of response to biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:790-802.
- ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT02165215. A study of the efficacy and safety of etrolizumab treatment in maintenance of disease remission in ulcerative colitis (UC) participants who are naïve to tumor necrosis factor (TNF) inhibitors (LAUREL); 2014 Jun 17. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165215>.
- Sandborn WJ, Cyrille M, Hansen MB, et al. OP034 Efficacy and safety of abrilumab in subjects with moderate to severe ulcerative colitis: results of a phase 2b, randomised, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Crohns Colitis*. 2018;11Sp21-22.
- Sandborn WJ, Cyrille M, Hansen MB, et al. Efficacy and Safety of Abrilumab in a Randomized, Placebo-Controlled Trial for Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156:946-57.
- Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, et al. Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of  $\alpha$ 4 Integrin, in Induction Therapy for Patients with Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149:1775-83.
- Cassani B, Villablanca EJ, Quintana FJ, et al. Gut-tropic T cells that express integrin  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 and CCR9 Are Required for Induction of Oral Immune Tolerance in Mice. *Gastroenterology*. 2011;141:2109-18.
- ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT03531892. A study to evaluate the safety and efficacy of AJM300 in participants with ulcerative colitis; 2018 May 22. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531892>.
- U.S. Food & Drug Administration. STELARA® (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous use Initial U.S. Approval. 2009. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/7610441bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/7610441bl.pdf).
- Yamamoto-Furusho JK. Inflammatory bowel disease therapy: blockade of cytokines and cytokine signaling pathways. *Curr Opin Gastroenterology*. 2018;34:187-93.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New Engl J Med*. 2016;375:1946-60.
- Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1201-14.
- Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2017;389:1699-709.
- Neurath MF. IL-23 : a master regulator in Crohn disease. *Nat Med*. 2007;13:26-8.
- Feagan BG, Panés J, Ferrante M, et al. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease : an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;1253:30233-4.
- ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT03105128. A study of the efficacy and safety of risankizumab in participants with moderately to severely active crohn's disease; 2017. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105128>.
- Sands BE, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, et al. 1003-Efficacy and safety of Mirikizumab (LY3074828) in a Phase 2 Study of Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;156:S-216.
- Panés J, Gisbert JP. Eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42:403-12.
- Roskoski R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacol Res*. 2016;111:784-803.
- U.S. Food & Drug Administration. XELJANZ® (tofacitinib) tablets, for oral use. Initial U.S. Approval. 2012. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/203214s0181bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203214s0181bl.pdf).
- Sandborn WJ, Chinyu S, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
- Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease : results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*. 2017;66:1049-59.
- Panés J, D'Haens GR, Higgins PD, et al. Long-term safety and tolerability of oral tofacitinib in patients with Crohn's disease: results from a phase 2, open-label, 48-week extension study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:265-76.
- ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT03281304. A study of tofacitinib in patients with ulcerative colitis in stable remission; 2017 Sep 13. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03281304>.
- Van Rompaey L, Galien R, Van de Aar EM, et al. Preclinical Characterization of GLPG0634, a Selective Inhibitor of JAK1, for the Treatment of Inflammatory Diseases. *J Immunology*. 2013;191:3568-77.
- Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:266-75.
- ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT02914561. Filgotinib in the induction and maintenance of remission in adults with moderately to severely active crohn's disease 2016 Sep 26. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914561?te>.

41. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT02914522. Filgotinib in the induction and maintenance of remission in adults with moderately to severely active ulcerative colitis (SELECTION1) 2016 Sep 26. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914522?te>.
42. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020. [Epub ahead of print].
43. Parmentier JM, Voss J, Graff C, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23.
44. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res*. 2019;21:183.
45. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020. [Epub ahead of print].
46. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT03653026. A study of the efficacy and safety of upadacitinib (ABT-494) in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (U-Accomplish); 2018 Ago 31 [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03653026>.
47. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT03345836. A study of the efficacy and safety of upadacitinib (AVT-494) in subjects with moderately to severely active crohn's disease who have inadequately responded to or are intolerant to biologic therapy; 2017 Nov 17. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836>.
48. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2016;374:1754-62.
49. Feagan BG, D'Haens G, Usiskin K, et al. P661 Early histological improvement demonstrated with oral ozanimod in patients with moderately to severely active Crohn's disease in the STEPSTONE trial. *J Crohns Colitis*. 2019;13:Sp1:S450.
50. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT02435992. Safety and efficacy trial of RPC1036 for moderate to severe ulcerative colitis; 2015 May 06. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435992?te>.
51. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT03440372. Induction Study #1 of oral ozanimod as induction therapy for moderately to severely active crohn's disease; 2018 Feb 22. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03440372>.
52. Buzard DJ, Kim SH, Lopez L, et al. Discovery of APD334: Design of a Clinical Stage Functional Antagonist of the Sphingosine-1-phosphate-1 Receptor. *ACS Med Chem Lett*. 2014;5:1313-7.
53. Schreiber S, Morgan M, Christopher R, et al. Etrasimod (APD334), a potent, selective, oral S1P receptor modulator with preclinical autoimmune disease-modifying activity exhibits favorable PK/PD properties in healthy volunteers. *Adv Inflamm Bowel Dis*. 2016; diciembre 8-10, 2016; Orlando, FL.
54. Sandborn WJ, Peyrin-biroulet L, Zhang J, et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;158:550-61.
55. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 NCT03945188. Etrasimod versus placebo for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (ELEVATE UC 52); 2019 May 10. [Internet]. Consultado el 26 de marzo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03945188?te>.
56. Shimano K, Maeda Y, Kataoka H, et al. Amiselimod (MT-1303), a novel sphingosine 1-phosphate receptor-1 functional antagonist, inhibits progress of chronic colitis induced by transfer of CD4 + CD45RB high T cells. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226154.
57. D'Haens GR, Danese S, Hibi T, et al. 1005 - A Controlled Trial of Amiselimod, a Selective S1P Receptor Modulator in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;156:S-217.

## CAPÍTULO 27

# Tratamiento quirúrgico de la enfermedad inflamatoria intestinal

Jorge Luis de León Rendón

### RESUMEN

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable (EIINC) son un conjunto de enfermedades conocidas como enfermedad inflamatoria intestinal (EII), entidades inflamatorias crónicas multifactoriales en cuya etiología influyen factores genéticos, inmunológicos y ambientales. A pesar de los avances recientes en la terapia médica, entre el 15 y el 30% de los pacientes con CUCI requerirán en algún momento tratamiento quirúrgico, mientras que la EC puede presentarse con complicaciones agudas que requieren cirugía de emergencia en aproximadamente el 6-16% de los casos. Todos los procedimientos quirúrgicos empleados en el tratamiento de la EII a menudo tienen un impacto dramático sobre la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida. La atención médico-quirúrgica brindada a los pacientes con EII a través de un equipo multidisciplinario es un elemento crucial que impacta en su morbimortalidad y mejora sus desenlaces.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa crónica idiopática. Enfermedad de Crohn. Tratamiento. Cirugía.

### INTRODUCCIÓN

La CUCI, la EC y la EIINC son un conjunto de enfermedades conocidas como EII, entidades inflamatorias crónicas multifactoriales en cuya etiología influyen factores genéticos, inmunológicos y ambientales<sup>1-3</sup>. El cuadro clínico de estos padecimientos se caracteriza por la presencia de diarrea crónica con sangre y moco, en el caso de la CUCI, por la inflamación de la mucosa y submucosa del colon, y, en el caso de la EC, por el daño transmural de la pared intestinal, que puede localizarse en cualquier sitio del tracto gastrointestinal<sup>1,2</sup>.

La incidencia de la EII varía desde el punto de vista geográfico y es mayor en el norte y el oeste de Europa, así como en el norte de América; las zonas geográficas de menor incidencia son África, América del Sur, el este de Europa y Asia, incluida China. En diversos estudios se ha encontrado que la incidencia es mayor en los países desarrollados y más industrializados<sup>1</sup>.

En México, la incidencia y prevalencia de la enfermedad se ve modificada; un estudio de cohorte realizado

recientemente reporta que la CUCI es cuatro veces más frecuente que la EC en la población mexicana, a pesar de que, de acuerdo con la tasa anual de nuevos casos de EII incluidos en este estudio (2000-2016), el promedio de casos diagnosticados con CUCI aumentó anualmente  $10.8 \pm 6.3\%$  mientras que el número de casos de EC aumentó anualmente  $31.06 \pm 22.01\%$ . Parece que la incidencia de la CUCI se estabiliza, mientras que la incidencia de EC aumenta, lo cual conducirá finalmente a igualar la frecuencia de ambas enfermedades<sup>1</sup>.

El pico de edad de inicio para la EC es entre los 20 y los 30 años y para la CUCI, entre los 30 y los 40 años. Además, el 5-15% de los pacientes son diagnosticados cuando tienen una edad  $> 60$  años y el 25%, antes de los 18 años de edad<sup>1</sup>.

La EII representa un problema de salud pública importante, ya que afecta a las actividades laborales, educativas y sociales, así como a la calidad de vida de la población que la padece; además, afecta cada vez más a los grupos de menor edad<sup>2</sup>.

Los síntomas y la gravedad de esta enfermedad dependerán de la extensión, el grado de inflamación y la

actividad de las manifestaciones extraintestinales asociadas, aspectos que le confieren una heterogeneidad clínica significativa<sup>2</sup>.

A pesar de los avances recientes en la terapia médica para la CUCI, entre el 15 y el 30% de los pacientes requerirán en algún momento tratamiento quirúrgico, mientras que la EC puede presentarse con complicaciones agudas que requieren cirugía de emergencia en aproximadamente el 6-16% de los casos<sup>4,5</sup>. El 14% de los pacientes con EC requerirán la resección del segmento afectado durante el primer año posterior al diagnóstico, y el riesgo de recurrencia de la enfermedad es del 10-30% en el primer año y hasta del 60% en los 10 años posteriores a la cirugía inicial. Se ha estimado un riesgo acumulado de cirugía resectiva en la EC del 16.3, el 33.3 y el 46.6% a 1, 5 y 10 años, respectivamente, del diagnóstico<sup>6</sup>.

Las indicaciones quirúrgicas en la CUCI son variables: cirugía urgente por megacolon tóxico, hemorragia digestiva no controlable o lesiones colónicas malignas. La causa más frecuente de necesidad de tratamiento quirúrgico es la no respuesta o la intolerancia al tratamiento médico (intratabilidad). En estos pacientes, la cirugía mínima inicial es una colectomía total. En pacientes sanos, se deberá realizar durante el mismo tiempo quirúrgico una proctectomía, ya sea como manejo definitivo o como la primera etapa de una proctocolectomía total restauradora (con reservorio ileoanal)<sup>7</sup>.

Los pacientes con EC fibroestenotante pueden cursar con cuadros de oclusión intestinal que no ceden a las medidas de tratamiento conservadoras, y llegan a requerir cirugía por esta entidad, o bien por una perforación intestinal y peritonitis secundarias; deben ser sometidos a una resección intestinal con anastomosis primaria o diferida en dos tiempos quirúrgicos. El sangrado masivo es raro en la EC. La colitis aguda severa en la EC se comporta de manera indistinguible a la colitis severa inducida por la CUCI; cualquier deterioro clínico o signo de toxicidad debe hacernos considerar la necesidad de una colectomía de urgencia. Las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico general son similares al tratamiento de la colitis aguda grave en la CUCI<sup>7</sup>.

Todos los procedimientos quirúrgicos empleados en el tratamiento de la EII a menudo tienen un impacto dramático sobre la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida<sup>2,7,8</sup>.

A pesar de las nuevas terapias médicas empleadas en la EII (esteroides, inmunosupresores y biológicos), la cirugía todavía juega un papel importante<sup>2,7,8</sup>.

En este capítulo se describen los diferentes escenarios quirúrgicos en la EII, las indicaciones de cirugía, los procedimientos quirúrgicos existentes y las consideraciones

preoperatorias y postoperatorias, así como sus principales complicaciones y resultados funcionales.

## INDICACIONES DE CIRUGÍA

### Cirugía de urgencia

Las indicaciones de cirugía de urgencia incluyen principalmente: obstrucción intestinal (sin respuesta al manejo conservador), megacolon tóxico, perforación colónica, colitis grave refractaria a esteroides y sangrado masivo<sup>7</sup>.

El diagnóstico de colitis severa en la CUCI se basa en los criterios de Truelove y Witts y se define como la colitis con más de seis evacuaciones con sangre por día, fiebre (temperatura > 37.5 °C), taquicardia (frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto), anemia (hemoglobina < 75% de lo normal) y velocidad de sedimentación globular elevada (> 30 mm/h)<sup>9</sup>.

La colitis tóxica o fulminante se caracteriza por más de 10 deposiciones sanguinolentas por día, fiebre (> 37.5 °C), taquicardia (> 90 latidos por minuto), anemia que requiere transfusión, velocidad de sedimentación elevada (> 30 mm/h), distensión y/o rigidez abdominal, así como dilatación del colon evidenciada en una radiografía simple del abdomen. Cuando la dilatación del colon transverso excede de 6 cm, el diagnóstico se convierte en megacolon tóxico. El 20-30% de los pacientes con colitis tóxica requieren tratamiento quirúrgico, que típicamente consiste en una colectomía subtotal con ileostomía terminal<sup>10</sup>.

En la CUCI severa, se considera que hay una falta de respuesta al tratamiento si las condiciones del paciente se deterioran aun bajo los efectos del tratamiento médico. La terapia con corticoides por vía intravenosa representa la primera opción de tratamiento en estos pacientes. Existe evidencia de que los esteroides intravenosos administrados por más de 7-10 días no tienen beneficios adicionales y presentan una morbimortalidad aumentada<sup>11</sup>. La respuesta a la terapia con corticoides deberá evaluarse al tercer día. Es difícil establecer qué pacientes presentan respuesta a la administración de corticoides y, aún más, la necesidad del tratamiento quirúrgico oportuno. Los criterios de Oxford establecen que los pacientes con > 8 deposiciones/día o 3-8 deposiciones/día y proteína C reactiva > 45 mg/ml después de tres días de terapia con esteroides endovenosos tienen un 85% de riesgo de colectomía durante su hospitalización<sup>12</sup>.

Se recomienda el uso de ciclosporina por vía intravenosa, o bien terapia biológica con agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) para la inducción de la remisión en pacientes con CUCI activa severa refractaria a los



esteroides sistémicos intravenosos, como una alternativa para evitar la colectomía<sup>13,14</sup>.

En los pacientes con colitis tóxica la perforación se asocia con una alta tasa de mortalidad (27-57%), independientemente de si la perforación está contenida o libre. La tasa de mortalidad aumenta a medida que el intervalo de tiempo entre la perforación y la cirugía aumenta; por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos a cirugía urgente<sup>15</sup>.

Hasta el 8% de los pacientes con CUCI, principalmente aquéllos con enfermedad pancolónica y en el contexto de un brote agudo, pueden desarrollar un sangrado masivo del tracto gastrointestinal inferior, generalmente atribuido a la ulceración difusa de la mucosa, durante el curso de su enfermedad. Según las recomendaciones, este escenario representa una indicación de colectomía urgente; de hecho, esta complicación potencialmente mortal representa hasta el 10% de todas las colectomías urgentes para la CUCI<sup>16</sup>.

Los pacientes con EC con signos y síntomas de perforación intestinal libre con peritonitis deben ser sometidos a cirugía de urgencia. La resección del segmento intestinal afectado con o sin anastomosis primaria es la cirugía de elección en estos casos<sup>7</sup>.

Como hemos mencionado anteriormente, la colitis severa aguda en la EC a menudo presenta un escenario clínico indistinguible del de la colitis severa de la CUCI. Estos pacientes deben ser hospitalizados para su vigilancia y tratamiento, con un seguimiento estrecho por parte de un equipo multidisciplinario que incluya a un gastroenterólogo y un cirujano colorrectal. Debe iniciarse el tratamiento médico para la colitis aguda; la monitorización diaria de los signos clínicos y pruebas de laboratorio es de suma importancia para detectar signos de toxicidad sistémica y ante cualquier deterioro clínico o signo de toxicidad se deberá considerar la colectomía de urgencia<sup>7</sup>.

La obstrucción intestinal aguda se caracteriza por la presencia de náusea, vómitos, distensión abdominal e imposibilidad para canalizar gases y/o evacuar, y generalmente responde a medidas conservadoras (reposo intestinal, hidratación endovenosa, colocación de sonda nasogástrica). En la mayoría de los casos de EC, el paciente presentará varios episodios de obstrucción parcial, que se resolverán al reducir la ingesta oral y/o aumentar la medicación. Se debe considerar el uso de esteroides intravenosos en la enfermedad inflamatoria activa. Si hay signos de irritación peritoneal o sospecha de isquemia intestinal, puede estar indicada una cirugía de urgencia y se debe realizar una resección del segmento afectado<sup>7,17,18</sup>.

La hemorragia masiva es una complicación rara en la EC y siempre deberán excluirse otras causas de sangrado

del tracto gastrointestinal mediante la endoscopia y radiología intervencionista. Si mediante estas herramientas no se logra identificar y cohibir el sitio de sangrado o si no están disponibles, está indicada la cirugía<sup>7,19</sup>.

En ambas enfermedades es importante tomar en consideración que los signos de perforación pueden estar enmascarados por la terapia médica continua y que la perforación también puede ocurrir sin hallazgos radiológicos de dilatación; estos pacientes a menudo no exhiben signos clásicos de peritonitis<sup>7</sup>.

## Cirugía electiva

En la CUCI, la enfermedad intratable se considera la principal causa de cirugía electiva<sup>8,20</sup>.

Los pacientes que no toleran los efectos secundarios de la terapia médica y aquéllos que no se apegan a los esquemas de tratamiento pueden ser candidatos para el tratamiento quirúrgico<sup>8,20</sup>.

En los pacientes pediátricos el retraso en el crecimiento se considera enfermedad intratable y se debe valorar el tratamiento quirúrgico tan pronto como sea posible<sup>20</sup>.

Se ha demostrado que la colectomía en pacientes con enfermedad intratable mejora la calidad de vida. La presencia de manifestaciones extraintestinales que suelen ser incapacitantes para el paciente (típicamente, epiescleritis, eritema nudoso, ulceraciones aftosas y la artropatía que afecta a grandes articulaciones) conlleva más probabilidades de responder al tratamiento después de la colectomía<sup>20</sup>.

Cabe mencionar que las comorbilidades hepáticas, vasculares, hematológicas, cardiopulmonares o neurológicas no representan una indicación quirúrgica en los pacientes con CUCI<sup>8,20</sup>.

Otra de las indicaciones para realizar una cirugía electiva es la presencia de lesiones asociadas a displasia de alto grado o displasia de bajo grado asociada a estenosis. Existe controversia sobre el manejo de los pacientes que tienen displasia de bajo grado no asociada a estenosis. Existe evidencia, por seguimiento endoscópico, de que los pacientes con displasia de bajo grado tienen un riesgo del 16-29% de progresión a displasia de alto grado o cáncer. Otros estudios reportan progresión de displasia de bajo grado a alto grado en el 20-53% a los cinco años y un riesgo acumulado de desarrollo de cáncer colorrectal del 19%<sup>21-23</sup>.

La presencia de estenosis se desarrolla en el 5-10% de los pacientes con CUCI, y hasta el 25% suelen ser malignas. Las zonas de estenosis que se presentan en los pacientes que tienen una colitis de larga duración, proximales a la flexura esplénica, o son sintomáticas tienen un



mayor riesgo de malignidad. Aunque la biopsia del sitio de estenosis puede ser útil, a menudo no es confiable en el diagnóstico de displasia o malignidad; consecuentemente, todos los pacientes con estenosis deben ser sometidos a una resección oncológica<sup>24,25</sup>.

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de malignidad incluyen: extensión de la enfermedad, pancolitis (proximal a la flexura esplénica) mayor que la colitis del lado izquierdo y duración prolongada de la enfermedad (> 8 años con pancolitis). El diagnóstico de CUCI a una edad más temprana se asocia con un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Otros factores de riesgo incluyen antecedentes familiares de EII y colangitis esclerosante primaria concomitante<sup>24,25</sup>.

En la EC, la cirugía electiva se puede realizar por complicaciones asociadas a la enfermedad, como la presencia de estenosis por fibrosis, displasia o enfermedad refractaria al tratamiento médico. Los pacientes que desarrollan perforación y absceso inicialmente pueden ser tratados con un drenaje percutáneo, pero a menudo requieren una resección intestinal para el adecuado control del proceso séptico en curso y/o fístulas asociadas<sup>8,26</sup>.

Dado que la cirugía para la EC no es curativa, cualquier intervención debe considerarse en el contexto de estos objetivos principales<sup>8,26</sup>:

- Controlar los síntomas.
- Preservar la longitud del intestino.
- Mantener la función.

## CONSIDERACIONES PREOPERATORIAS

La cirugía de urgencia en la CUCI no debe verse como una última oportunidad, es decir, como la etapa final del protocolo de tratamiento, y debe considerarse un procedimiento que salva vidas, que representa una alternativa viable a la terapia farmacológica, especialmente en aquellos pacientes que son refractarios a los corticosteroides, que no responden a las terapias biológicas, con presencia de megacolon tóxico o riesgo de perforación. El mejor tratamiento en estos casos es la colectomía subtotal con ileostomía y la preservación del recto. Esta cirugía evita complicaciones secundarias a la disección pélvica o a una anastomosis intestinal en los pacientes desnutridos que a menudo reciben un tratamiento con esteroides. La construcción de un reservorio ileal y su posterior anastomosis anal siempre deben evitarse en el curso de una colitis aguda severa debido al alto riesgo de complicaciones (incluyendo sangrado, sepsis y lesión de nervios pélvicos)<sup>27-30</sup>.

El muñón distal debe ser largo de preferencia y puede incluir un segmento del sigmoides; puede cerrarse y reintroducirse en la cavidad abdominal, de acuerdo con el

procedimiento de Hartmann, o bien puede ser anclado a la fascia externa del músculo oblicuo y dejarlo cerrado en el plano subcutáneo o exteriorizado y fijo a la piel como una fístula mucosa. La última variante de la técnica, aunque no es muy agradable para el paciente, puesto que deberá manejar dos ostomías, se considera más segura, ya que si se dehiscencia o presenta sangrado el muñón exteriorizado, se reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad residual, como sangrado o colecciones intraabdominales. Existen algunos estudios que refieren un riesgo similar de sepsis pélvica con el posicionamiento del muñón por vía subcutánea o al reintroducirlo en la cavidad abdominal. Otros autores reportan tasas más altas de complicaciones sépticas abdominales o pélvicas en pacientes en los cuales el muñón distal se ha cerrado y reintroducido en la cavidad abdominal; en estos casos, es aconsejable canalizar el recto con un catéter de Foley (de manera transitoria). Es importante respetar la vascularidad del rectosigmoides y del íleon terminal; esta previsión permitirá dejar un muñón con una longitud adecuada o hacer la confección del reservorio ileal facilitando la posterior restitución del tránsito intestinal. También es aconsejable realizar una omentectomía parcial con el fin de reducir la formación de adherencias y el riesgo de obstrucción intestinal<sup>31,32</sup>.

La colectomía subtotal de emergencia se realiza en la mayoría de los centros mediante laparotomía. En las últimas décadas la cirugía laparoscópica se ha ido extendiendo, existe evidencia en cuanto a su seguridad y ha mostrado algunas otras ventajas como menor estancia hospitalaria y menor morbilidad que la laparotomía tradicional. Estudios recientes muestran resultados satisfactorios con la colectomía total por laparoscopia en caso de emergencia sólo cuando es realizada por personal experimentado o en centros especializados. Incluso la colectomía de puerto único se ha implementado con éxito. Las colectomías de emergencia se caracterizan por altas tasas de morbilidad, que oscilan entre el 23 y el 33%. La mortalidad es baja, del 0 al 3%<sup>7,8,31,32</sup>.

Entre los predictores de riesgo para complicaciones postoperatorias, aunado a la gravedad de la enfermedad, la terapia farmacológica juega un papel importante, y no debe subestimarse. Si el paciente ha recibido altas dosis de corticoides por un tiempo prolongado o si la terapia de rescate se ha establecido por un lapso mayor a siete días, la tasa de morbilidad aumenta. Las dosis altas de corticosteroides (> 40 mg/día de prednisona o equivalente) representan un riesgo importante para complicaciones sépticas postoperatorias<sup>2,20,30,33</sup>. El impacto de las terapias biológicas anti-TNF es más controversial y se requieren más estudios prospectivos, multicéntricos y estandarizados para establecer una posición definitiva. Algunos estudios muestran

promedios mayores de complicaciones quirúrgicas a corto plazo<sup>20,30,33</sup>. Sin embargo, en un estudio danés con una muestra considerable de pacientes (1,200), de los cuales 199 habían recibido IFX dentro de las 12 semanas anteriores a la cirugía, se concluyó que no hubo un incremento significativo de las complicaciones posquirúrgicas<sup>34</sup>.

En lo que respecta a las consideraciones preoperatorias en la EC, es importante tomar en cuenta que un gran número de pacientes que requieren algún procedimiento quirúrgico presentan deficiencias nutricionales en algún grado. La inflamación persistente o recurrente de la mucosa, las fístulas entéricas o las estenosis, la diarrea crónica y los efectos secundarios de los medicamentos repercuten en el estado nutricional de los pacientes con EC, impactando de manera directa en los resultados de los tratamientos médicos y quirúrgicos<sup>33,35</sup>. Varios estudios observacionales han demostrado que la optimización preoperatoria en pacientes desnutridos mejora los resultados postoperatorios. En un metaanálisis de 1,111 pacientes con EC que recibieron suplementos enterales o parenterales preoperatorios versus atención estándar (no los recibieron) la suplementación nutricional preoperatoria redujo las complicaciones postoperatorias (20 vs. 61.3%; *odds ratio* [OR]: 0.26; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.07-0.99;  $p \leq 0.001$ ). La nutrición enteral en particular condujo a una morbilidad postoperatoria notablemente reducida (21.9 vs. 73.2%; OR: 0.09; IC 95%: 0.06-0.13;  $p \leq 0.01$ ) con un número necesario a tratar de 2 pacientes<sup>35,36</sup>. La nutrición parenteral dirigida por objetivos debe considerarse siempre que no sea posible administrar nutrición enteral<sup>33</sup>.

El tratamiento con 20 mg de prednisolona al día, o su equivalente, durante un periodo mayor a seis semanas es un factor de riesgo para complicaciones quirúrgicas<sup>33,37</sup>. Dos metaanálisis que incluyeron 1,714 pacientes con EII<sup>38</sup> y otro con 3,807 pacientes con EC<sup>39</sup> reportaron que las infecciones del sitio quirúrgico se duplicaron en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con esteroides. Las dosis de esteroides con las que se observó un aumento en las complicaciones quirúrgicas oscilaron entre los 10 y los 40 mg de prednisolona al día, administradas en un periodo de entre tres y seis semanas. Se recomienda ampliamente reducir la dosis de esteroides de forma previa a cualquier procedimiento quirúrgico cuando sea posible. Por el contrario, las tiopurinas pueden continuarse de manera segura en el perioperatorio<sup>33,37</sup>. Se puede considerar un procedimiento por etapas con un estoma temporal cuando no se puedan destetar las dosis altas de esteroides (cirugía de emergencia) y/o cuando haya otros factores de riesgo (por ejemplo, sepsis, desnutrición, tabaquismo)<sup>33</sup>. Por último, hay poca evidencia que respalde la administración rutinaria de dosis de estrés de esteroides

en el periodo perioperatorio para pacientes con uso crónico de esteroides frente a la continuación simple de la dosis preoperatoria, convertida a equivalentes intravenosos cuando sea necesario<sup>40</sup>. Existen dos ensayos clínicos aleatorizados (37 pacientes)<sup>41</sup> y cinco estudios de cohortes (462 pacientes) en los que se demuestra que la administración de dosis de estrés con esteroides no aporta ningún beneficio adicional en estos pacientes<sup>42</sup>.

El uso de terapia biológica en pacientes con EC programados para cirugía es controvertido. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que el tratamiento preoperatorio con terapia anti-TNF, vedolizumab o ustekinumab no aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias en pacientes con EC que son sometidos a cirugía abdominal. Suspender el uso de terapia biológica antes de la cirugía no es obligatorio<sup>33</sup>.

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos. Se recomienda el uso de agentes antitrombóticos, medias de compresión de los miembros inferiores y movilización temprana<sup>20</sup>.

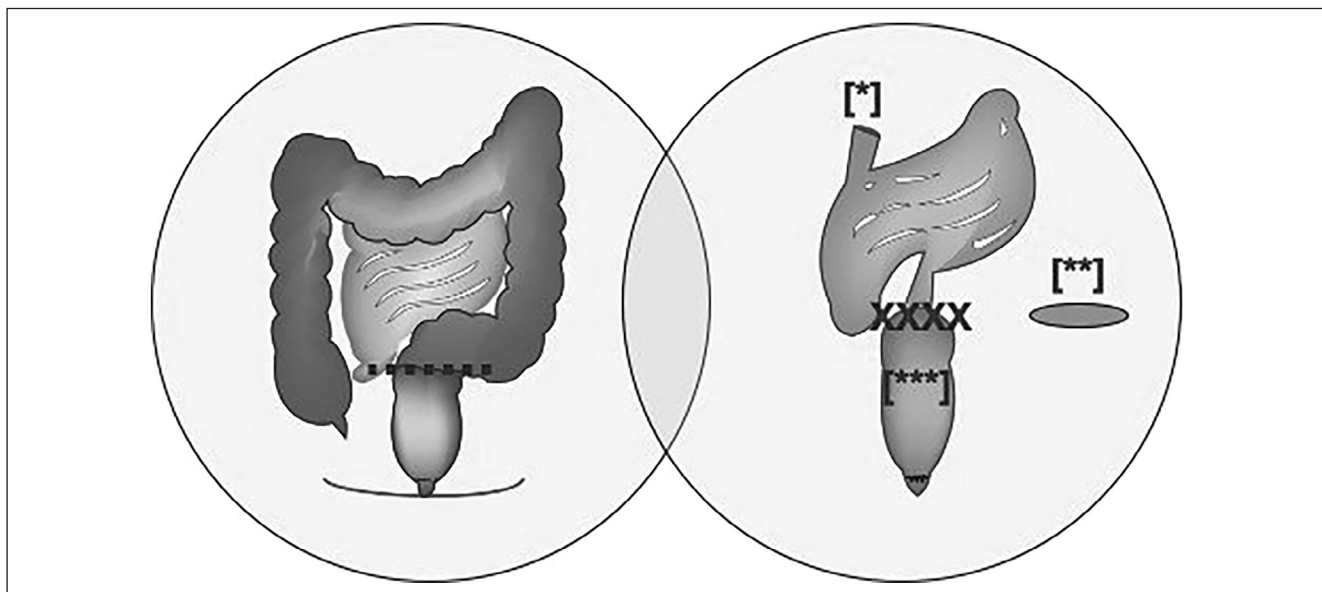
## OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

### Colectomía subtotal con ileostomía

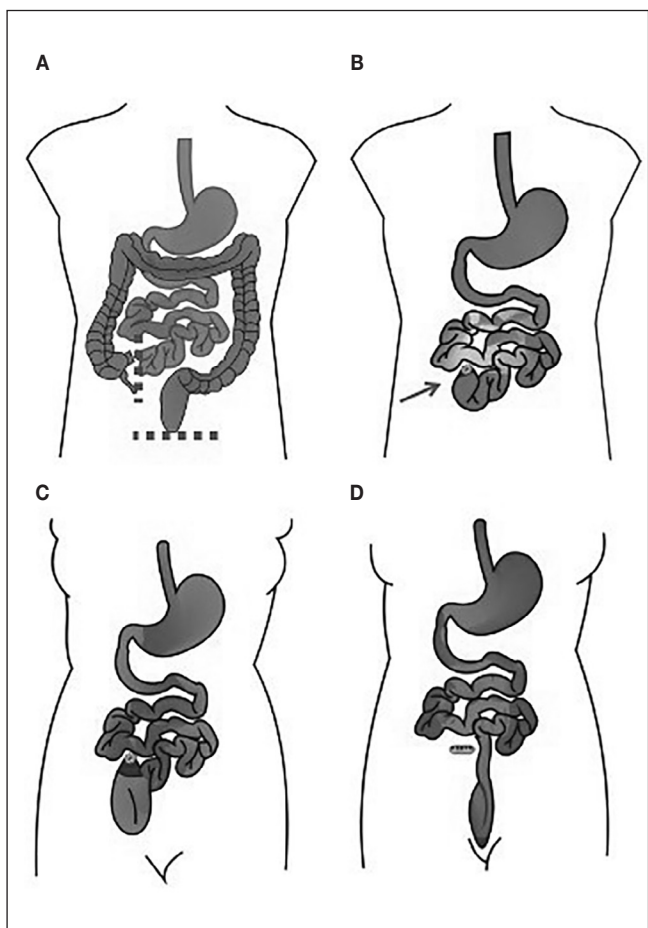
La colectomía subtotal con ileostomía y bolsa de Hartmann o fístula mucosa es el procedimiento de elección para la mayoría de los pacientes que requieren un tratamiento quirúrgico urgente o colectomía emergente (Fig. 1 [\*] y [\*\*]). La mortalidad es extremadamente baja en ausencia de perforación. La confección de una fístula mucosa o el drenaje transanal de la bolsa de Hartmann pueden disminuir la incidencia de sepsis pélvica. La preservación de la irrigación ileocólica y el no realizar la disección del espacio presacro maximizan las posibilidades de una posterior conversión exitosa a una proctocolecotomía restauradora con reservorio ileal y anastomosis ileoanal (IPAA). Algunos autores han sugerido que el intervalo de tiempo óptimo para intentar la conversión es de seis meses, ya que en este lapso se ha reportado una menor incidencia de sepsis pélvica que en los pacientes sometidos a una conversión más temprana<sup>8,31-33,43</sup>.

### Proctocolecotomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal

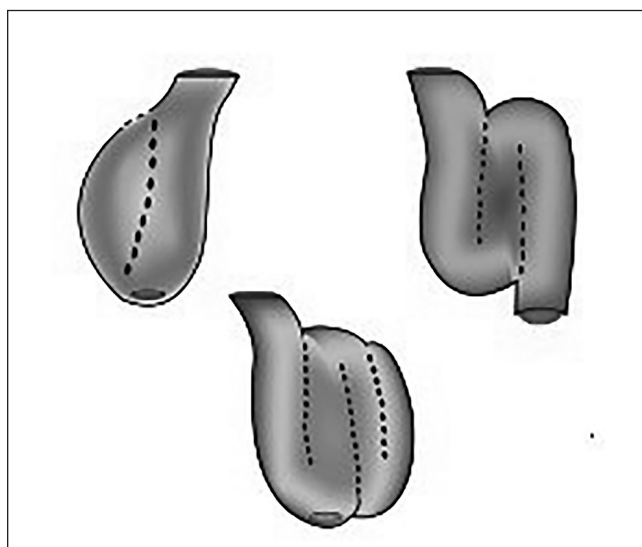
La IPAA se ha convertido en el procedimiento más común realizado en pacientes con CUCI sometidos a cirugía



**Figura 1.** La imagen muestra una colectomía subtotal (imagen izquierda). En esta cirugía se conserva el recto pudiendo realizar una ileostomía terminal [\*\*] con bolsa de Hartmann o fístula mucosa [\*\*\*], o bien una anastomosis ileorrectal [\*\*\*]<sup>64, 65, 66</sup>.



**Figura 2.** Esta figura muestra una proctocolectomía (A); el paciente puede quedar con un cierre distal (B) y una ileostomía terminal (flecha). C y D: se puede confeccionar un reservorio ileal en J con una ileostomía de protección y un cierre posterior de ileostomía o bien se puede realizar sin ileostomía de protección (en un tiempo)<sup>63</sup>.



**Figura 3.** Se muestran algunos tipos de reservorios ileales: en J (imagen superior izquierda), en S (imagen superior derecha) o en W (imagen inferior).

electiva (Fig. 2). Puede realizarse abierta o asistida por laparoscopia. Los beneficios de un abordaje laparoscópico en comparación con la cirugía abierta son: disminución del dolor, menor estancia hospitalaria y mejores resultados cosméticos. Aunque se realiza en un solo tiempo quirúrgico en pacientes altamente seleccionados, es más común realizarla en dos etapas con la construcción de una ileostomía temporal en asa. Aunque se han usado varias configuraciones para la confección del reservorio ileal (en J, S o W, entre otras), ninguna tiene ventaja en los resultados funcionales (Fig. 3). En general, la confección

de un reservorio en J es la que se utiliza con mayor frecuencia. La confección del reservorio ileal se puede realizar de manera mecánica o mediante una mucosectomía con anastomosis manual. Hay reportes que indican que la anastomosis manual y la mucosectomía conllevan un grado mayor de incontinencia, una presión anal de reposo más baja y una pérdida permanente del reflejo rectoanal inhibitorio<sup>8,31-33,43,44</sup>.

La IPAA no debe realizarse más de 2 cm por encima de la línea dentada. Una de las complicaciones mayores para la realización de la técnica de IPAA es dejar un muñón de mucosa rectal más grande por encima de la línea dentada, lo cual puede llevar a una inflamación crónica (cuffitis) con disfunción del reservorio y un riesgo de displasia o cáncer<sup>31,33,43</sup>.

La inflamación de la mucosa rectal residual y el desarrollo de displasia son complicaciones a largo plazo de la construcción y anastomosis mecánica del reservorio ileal, por lo que está indicada la vigilancia estrecha del tejido residual. La edad mayor de 60 años, aunque no se considera una contraindicación, se asocia con peores resultados funcionales<sup>31,33,43</sup>.

En pacientes con presencia de carcinoma concomitante existe una contraindicación relativa para realizar una IPAA inmediata; lo más apropiado será realizar de manera inicial una colectomía subtotal con ileostomía y posteriormente considerar la realización de una IPAA.

Se ha demostrado que la IPAA es un procedimiento seguro y duradero con una morbilidad aceptable (19-27%) y una mortalidad extremadamente baja (0.2-0.4%). La calidad de vida posterior al procedimiento quirúrgico es cercana a la de la población general<sup>20,31,33,43</sup>.

El riesgo de pérdida del reservorio ileal a largo plazo es del 10% y generalmente es secundario a procesos sépticos. El riesgo de complicaciones a largo plazo en la IPAA es significativamente mayor que después de realizar una proctocolectomía con ileostomía (52 vs. 26%), y esto se relaciona principalmente con la presencia de pouchitis o reservoritis, la complicación a largo plazo más frecuente de este procedimiento<sup>20,31,33,43</sup>.

### **Proctocolectomía con ileostomía terminal**

A pesar de la popularidad de la IPAA, la proctocolectomía con ileostomía terminal (Fig. 2 B) sigue siendo el procedimiento quirúrgico de referencia, y es el procedimiento de elección en pacientes con disfunción del esfínter, con condiciones comórbidas importantes o en aquellos que simplemente eligen no ser sometidos a un procedimiento restaurador. Las complicaciones no son

infrecuentes y ocurren hasta en el 26% de los casos; incluyen obstrucción del intestino delgado, alteraciones vesicales y de la función sexual, infertilidad y complicaciones relacionadas con el estoma<sup>8,31-33</sup>.

### **Proctocolectomía con ileostomía continente (reservorio de tipo Kock)**

Actualmente, este procedimiento no se realiza con frecuencia, puesto que una gran parte de los cirujanos no se encuentra familiarizado con él. Consiste esencialmente en la construcción de un reservorio con íleon terminal, intususceptando la porción más distal hacia el reservorio para crear un efecto de válvula. Este procedimiento representa una alternativa para pacientes que no son candidatos a la IPAA debido a una disfunción del esfínter, en pacientes que no están satisfechos con la ileostomía o en aquellos que presenten una IPAA fallida. Las complicaciones tempranas ocurren en el 25% de los casos y comúnmente se relacionan con procesos sépticos. Las complicaciones tardías ocurren en al menos el 50% de los casos y se relacionan con procesos obstructivos que surgen por la disfunción del efecto de válvula. Los pacientes en los que se construye un reservorio de tipo Kock como procedimiento secundario (por ejemplo, IPAA fallida) tienen una tasa significativamente mayor de falla a largo plazo (46%) que aquellos sometidos al procedimiento de forma primaria (23%). Cabe mencionar que los pacientes con un reservorio de tipo Kock han mostrado resultados funcionales y de calidad de vida apenas ligeramente inferiores a los pacientes sometidos a una IPAA<sup>31,32</sup>.

### **Colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal**

Esta opción (Fig. 1 [\*\*\*]) se deberá considerar sólo en pacientes altamente seleccionados que tengan un mínimo de afectación rectal y sin enfermedad anoperineal, como puede verse en pacientes que tienen EIINC. Las indicaciones más comunes para este procedimiento incluyen: pacientes masculinos que desean evitar los riesgos de disfunción sexual, pacientes con carcinoma de colon que no desean un estoma definitivo o mujeres jóvenes (en edad fértil) que desean evitar comprometer su fertilidad y no desean una IPAA<sup>8,20,31-33</sup>.

Se debe tomar muy en cuenta que este tratamiento no es curativo, pues se deja un remanente de recto, donde podría reactivarse la CUCI y a largo plazo podría haber otras complicaciones propias de la enfermedad. A pesar

de que es un procedimiento seguro, su durabilidad es limitada. Varios estudios han demostrado un riesgo relativamente alto de fracaso, que oscila entre el 12 y el 50% en el seguimiento de más de seis años. Otra consideración muy especial es el seguimiento estrecho a largo plazo del recto residual, puesto que no debemos dejar de considerar el riesgo de carcinoma en este segmento (0-8%)<sup>8,20,31-33,43,44</sup>.

## OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

### Intestino delgado

Es necesario documentar la longitud total del intestino, en particular la del intestino viable o no dañado, en todas las intervenciones quirúrgicas realizadas sobre el intestino delgado secundarias a la EC, a menos que no sea seguro hacerlo debido a las adherencias. Los pacientes con menos de 200 cm de intestino delgado se hallan en riesgo de desarrollar un síndrome del intestino corto y los pacientes con menos de 100 cm de intestino delgado casi con certeza requerirán nutrición parenteral<sup>8,32,37</sup>.

A menudo, existen múltiples sitios de estenosis, y, después de localizar una región estenótica, las zonas de estenosis posteriores pueden no ser obvias porque puede haber una dilatación preestenótica. Puede usarse un globo de catéter urinario inflado con aproximadamente 8 ml de agua como guía intraluminal para identificar todas las áreas de estenosis de un segmento del intestino afectado. Cualquier estrechez que condicione un lumen menor de 20 mm deberá abordarse de alguna manera<sup>8</sup>.

Se prefiere la resección del intestino delgado afectado cuando la enfermedad es limitada y no ha habido resecciones intestinales previas significativas. La estricturoplastia tiene un papel preponderante en la presencia de enfermedad compleja, donde existe riesgo de que se presente un síndrome del intestino corto. Realizar una plastia de un sitio de estenosis en la EC es un procedimiento seguro, con tasas de recurrencia similares a las de la resección intestinal. La tasa de complicaciones sépticas, que incluyen la dehiscencia de anastomosis y la presencia de abscesos o fístulas, es de aproximadamente el 4%. A pesar de que un gran número de pacientes con EC requieren reintervenciones quirúrgicas, sólo el 3% ameritan cirugía por recurrencia de la estenosis en el sitio donde se ha practicado una estricturoplastia previa<sup>8,32,37,45</sup>.

Es importante considerar que las estricturoplastias también se pueden realizar en sitios con inflamación activa, en pacientes altamente seleccionados<sup>8</sup>.

**Tabla 1. Indicaciones y contraindicaciones para realizar una estricturoplastia**

Indicaciones	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estenosis en pacientes con síndrome del intestino corto</li> <li>- Estenosis en pacientes cuya resección intestinal les pone en riesgo de desarrollar un síndrome del intestino corto</li> <li>- Pacientes con resecciones previas de más de 100 cm</li> <li>- Recurrencia sintomática rápida (menos de 12 meses de una resección intestinal previa)</li> <li>- Presencia de estenosis fibrosas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de fístulas o plastrón inflamatorio</li> <li>- Estenosis múltiples en un segmento corto</li> <li>- Albúmina sérica menor a 2 g/dl</li> </ul>

Las Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica<sup>8</sup> refieren algunas consideraciones y contraindicaciones para la confección de estricturoplastias (Tabla 1).

### Elección de la estricturoplastia

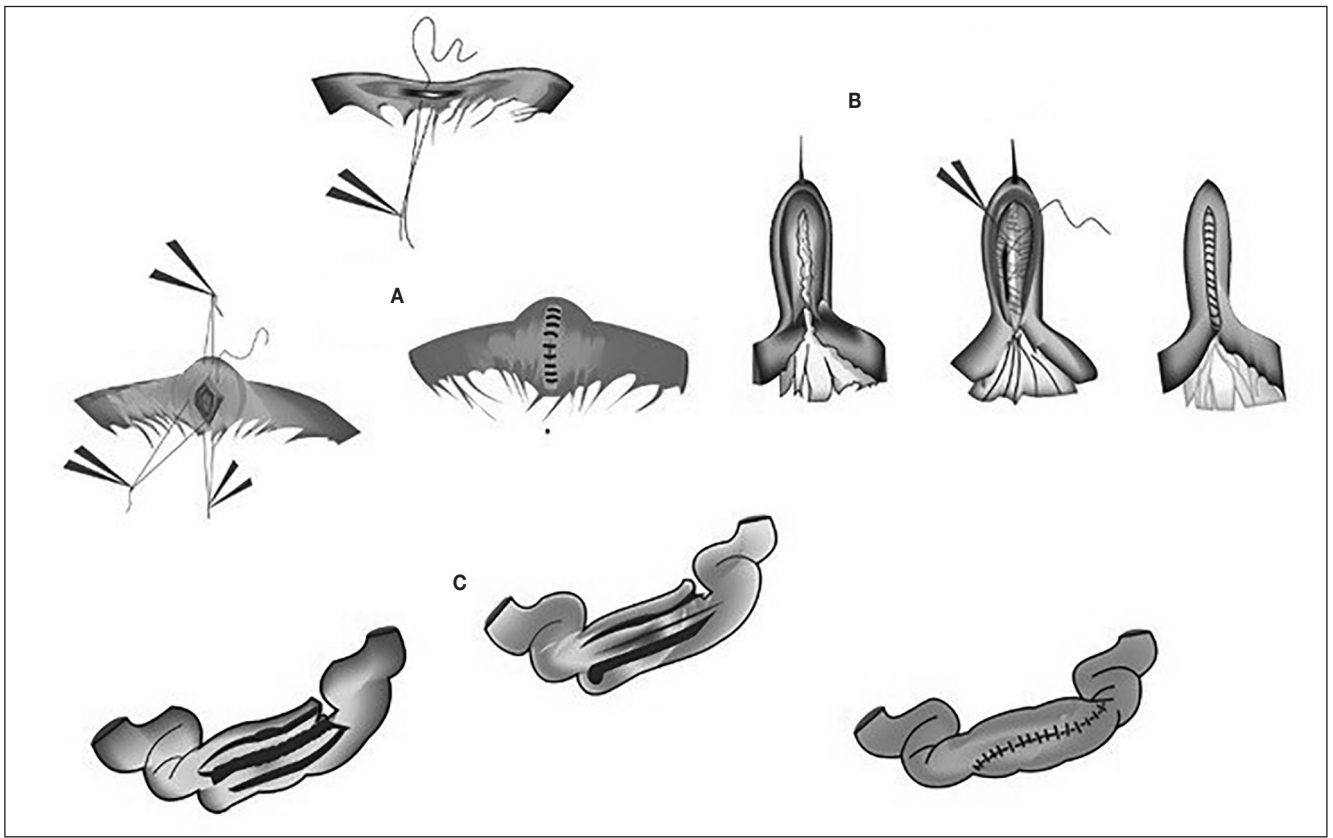
#### Segmento corto (menos de 10 cm)

En este tipo de estenosis la estricturoplastia de Heineke-Mikulicz (Fig. 4 A) es la técnica más simple y comúnmente utilizada. Se realiza una incisión longitudinal a lo largo de la estenosis, dejando un segmento de tejido de 1-2 cm de grosor a cada lado de la incisión. La incisión se cierra de manera transversal en una o dos capas con una sutura absorbible. Esta técnica se puede modificar para lograr la resección de un trayecto fistuloso mediante el procedimiento de Judd, o bien cuando existe una desproporción entre los lúmenes del intestino por la dilatación de uno de los segmentos involucrados se puede aplicar la modificación de Moskel-Walske-Neumayer para tratar la zona de estenosis<sup>8,32,37,45</sup>.

#### Segmento intermedio (de 10 a 20 cm)

Las estricturoplastias de tipo Finney (Fig. 4 B) o Jabouley son las más recomendadas en esta situación. De forma similar a la técnica de Heineke-Mickulicz, en la estricturoplastia de tipo Finney se realiza una incisión longitudinal a lo largo del borde antimesentérico del sitio de la estenosis (la incisión longitudinal debe extenderse hasta la zona de intestino normal [libre de estenosis] de 1 a 2 cm); se configura el asa intestinal en forma de U con una sutura fija en el punto medio; el cierre posterior con puntos de sutura continuos se usa para crear la pared





**Figura 4.** Tipos de estricturoplastias: Heineke-Mikulicz (A), Finney (B) y Michelassi (C).

posterior de la estricturoplastia; el cierre de la pared anterior completa la estricturoplastia de Finney. En la estricturoplastia de Jabouley se dobla el área del intestino estenosado y se coloca una fila posterior de suturas para alinear el área del sitio donde se realizará la estenosis; posteriormente se realizan dos enterotomías separadas a cada lado y se coloca una fila posterior de suturas; el cierre de la pared anterior completa la estricturoplastia de Jabouley. Es importante considerar que, al emplear estas técnicas, con el tiempo, puede dilatarse el sitio de la estricturoplastia y formarse un divertículo provocando estasis y sobrecrecimiento bacteriano<sup>8,32,37,45</sup>.

### Segmento largo (mayor de 20 cm)

La estricturoplastia isoperistáltica de lado a lado (Michelassi) (Fig. 4 C) se puede utilizar en una estenosis de cualquier longitud. En este tipo de estricturoplastia, el intestino se secciona entre la longitud involucrada y la continuidad intestinal se restablece mediante la anastomosis de estos segmentos. Esta técnica debe reservarse para pacientes con riesgo de síndrome del intestino corto que no son candidatos a que se les realice otro tipo más

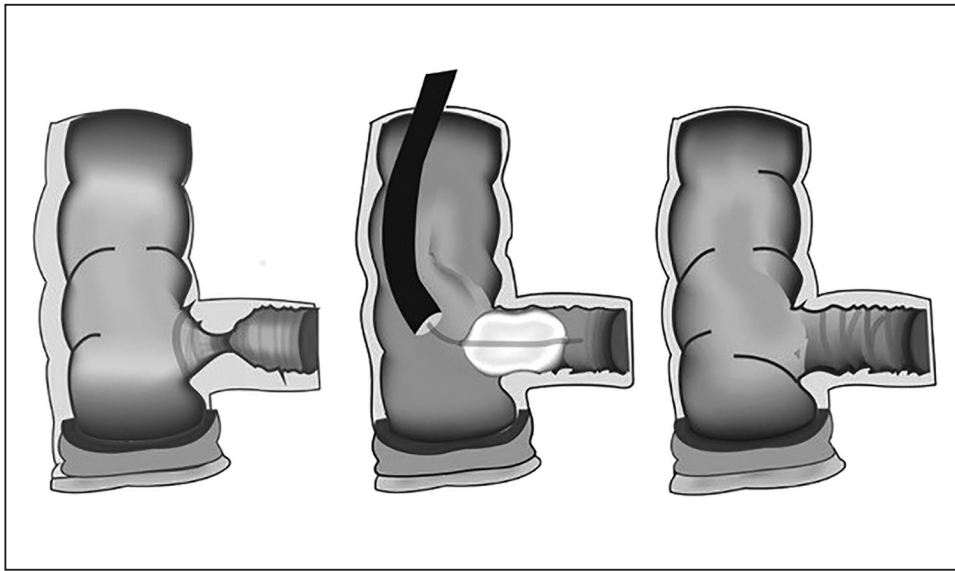
simple de estricturoplastia, debido al riesgo significativo de recurrencia posquirúrgica<sup>8,32,37,45</sup>.

Es importante realizar una biopsia selectiva del sitio de la estenosis; hay miles de plastias de estenosis reportadas, con casos raros de malignidad<sup>8</sup>.

Un metaanálisis en el que se incluyeron 1,112 pacientes que fueron sometidos a 3,259 estricturoplastias (81%: Heineke-Mikulicz; 10%: Finney; 5%: Michelassi) antes de la era de la terapia biológica reveló una tasa de recurrencia a los cinco años del 28%<sup>46</sup>. La estricturoplastia de Heineke-Mikulicz es la técnica preferida para segmentos estenóticos de hasta 6-8 cm, mientras que las técnicas isoperistálticas de Finney y de Michelassi abordan estenosis más largas o múltiples y requieren más experiencia técnica<sup>46,47</sup>. La morbilidad quirúrgica está en el rango del 8-15% y no está relacionada con la longitud de la estenosis. Se han reportado resultados favorables a largo plazo y se sugieren mejores desenlaces en los pacientes sometidos a una estricturoplastia que en aquéllos que requirieron una resección<sup>47,48</sup>.

En una serie japonesa en la que se estudiaron 526 pacientes (435 pacientes fueron sometidos a resecciones intestinales y a 91 pacientes se les realizó un total de 199 estricturoplastias), a los 10 años, la tasa acumulada de





**Figura 5.** Secuencia de una dilatación endoscópica con balón.

reintervención quirúrgica específica del sitio fue del 18% en el sitio de anastomosis frente al 7% en el sitio de la estricturoplastia ( $p < 0.01$ )<sup>49</sup>.

La dilatación endoscópica con balón es una opción de tratamiento para pacientes con estenosis cortas (< 5 cm) del íleon terminal (Fig. 5)<sup>45</sup>. En un metaanálisis en el que se incluyeron 1,493 pacientes que fueron sometidos a un total de 3,213 dilataciones endoscópicas con balón (el 98.6% de las estenosis fueron ileales y el 62%, anastomóticas) la tasa de éxito (paso del endoscopio a través de la estenosis) fue del 89.1% y la de eficacia clínica (sin síntomas al finalizar el seguimiento), del 80.8%. Las complicaciones (perforación y/o sangrado) ocurrieron en el 2.8% de los procedimientos. A pesar de la alta tasa de éxito inicial, el 73.5% de los pacientes fueron sometidos a una nueva dilatación dentro de los 24 meses posteriores y el 42.9% requirieron una resección quirúrgica<sup>50</sup>.

## Ileocolónica

La distribución ileocolónica es la presentación más común de la EC. La cirugía generalmente está indicada para complicaciones relacionadas con la enfermedad o en la enfermedad refractaria a tratamiento médico. La cirugía también es una alternativa viable a la terapia biológica en un paciente que ha fallado a la terapia convencional. Un ensayo controlado aleatorio reciente ha mostrado resultados similares respecto a la calidad de vida entre la administración de la terapia biológica y la cirugía colorrectal<sup>8,32,37,45</sup>.

Cuando están presentes, las fístulas se detectan preoperatoriamente en aproximadamente el 65% de los

casos. Para las fístulas del intestino delgado y el colon que involucran segmentos de intestino sano, son apropiadas la escisión en cuña y la reparación primaria, en lugar de una resección intestinal. En el caso de una fístula ileosigmoidea, el abordaje quirúrgico depende de su relación con el mesenterio. Los pacientes con fístulas ubicadas en el borde mesentérico del sigmoides a menudo no son candidatos a una escisión en cuña, y puede necesitarse una resección del segmento afectado<sup>8,32</sup>.

La resección laparoscópica en pacientes con EC ileocecal limitada no estenosante (íleon terminal enfermo < 40 cm) es una alternativa razonable al tratamiento con IFX<sup>45</sup>. Respecto a la enfermedad activa no estenosante, un ensayo aleatorizado multicéntrico reciente ha comparado a 143 pacientes con EC activa sin estenosis que afectaba < 40 cm del íleon terminal, en quienes la terapia convencional había fallado y que recibían IFX con pacientes que habían sido sometidos a una resección quirúrgica laparoscópica. No hubo diferencias en la calidad de vida a los 12 meses y las complicaciones graves no fueron diferentes entre los grupos estudiados. En una media de seguimiento de cuatro años, el 37% de los pacientes tratados con IFX requirieron una resección quirúrgica, mientras que el 26% de los pacientes sometidos a resección quirúrgica de manera inicial recibieron IFX<sup>51</sup>.

La elección óptima de la técnica de anastomosis en la resección del intestino delgado e ileocolónica ha sido controvertida. Sin embargo, en los últimos años se ha considerado la anastomosis laterolateral como la configuración de elección para una anastomosis intestinal en este tipo de pacientes<sup>8</sup>. Un metaanálisis reciente en el que se han incluido 11 ensayos y 1,113 pacientes ha

confirmado la superioridad de la anastomosis laterolateral mecánica en términos de complicaciones generales, recurrencia y reoperación por recurrencia. La tasa de fuga, las infecciones del sitio quirúrgico, la mortalidad y la duración de la estancia intrahospitalaria no se han visto afectadas por la elección de la técnica de anastomosis. La conclusión general favorece a la anastomosis laterolateral mecánica. El diámetro de la anastomosis probablemente juega un papel importante, ya que puede inferirse que una anastomosis más amplia tendrá una tasa más baja de recurrencias clínicas y quirúrgicas<sup>52</sup>.

## Colon y recto

Las opciones quirúrgicas para la colitis de Crohn aislada incluyen resección colónica segmentaria, colectomía total con anastomosis ileorrectal, proctocolectomía total con ileostomía terminal y, raramente, IPAA. La estricturoplastia no se recomienda para la enfermedad colónica debido al riesgo de malignidad<sup>8,32,37</sup>.

La colectomía segmentaria es ciertamente una opción para la enfermedad colónica que afecta sólo a una fracción del colon, pero se asocia a tasas muy altas de recurrencia de la enfermedad, y más del 50% requieren resecciones colónicas posteriores. La colectomía total con anastomosis ileorrectal puede mantener la continuidad intestinal y evitar una disección pélvica, pero el 25-50% de los pacientes progresan a la proctectomía completa<sup>8,32,37,45</sup>.

Cuando se realiza la proctocolectomía total, se prefiere la resección interesfintérica para minimizar las complicaciones de una herida perineal<sup>8,32,37,45</sup>.

En un paciente con enfermedad fistulosa perianal grave y enfermedad colorrectal concomitante, se prefiere realizar una cirugía por etapas; comenzar con una ileostomía en asa puede ayudar a mejorar la integridad de la piel perineal antes de la proctectomía. Si la enfermedad fistulosa perianal grave persiste, puede ser necesaria una resección más amplia y se recomienda considerar la reconstrucción con un colgajo<sup>8,32,37</sup>.

Cuando la enfermedad perianal es lo suficientemente grave como para requerir una derivación fecal, la tasa de restitución intestinal es aproximadamente del 10%. La presencia de proctitis disminuye la probabilidad de que se logre el cierre del estoma. Es importante exponer a los pacientes expectativas realistas antes de que sean sometidos a un procedimiento de derivación fecal<sup>8,32,37,45</sup>.

La IPAA generalmente no se recomienda en pacientes con EC. Sin embargo, en un paciente empoderado y altamente motivado, la IPAA puede considerarse una opción en ausencia de enfermedad del intestino delgado y perianal<sup>8,32,37,45</sup>.

La IPAA en la EC se asocia con altas tasas de complicaciones y al menos un tercio de los pacientes finalmente tienen falla del reservorio<sup>8,32,37,45</sup>.

La presencia de granulomas en el reporte histopatológico se asocia con una mayor recurrencia de la EC y debe considerarse al tomar decisiones de tratamiento<sup>8</sup>.

La derivación fecal proximal puede ser prudente cuando existen múltiples factores de riesgo para la dehiscencia anastomótica. Es altamente recomendable la derivación fecal en los pacientes con los siguientes factores de riesgo: uso de esteroides a largo plazo y/o altas dosis, uso reciente de terapia biológica y con riesgo de desnutrición con hipoalbuminemia (< 2 g/dl). Cuando la derivación proximal implica una yeyunostomía alta, el paciente requiere hidratación intravenosa y probablemente nutrición parenteral total. El uso de ostomías altas es poco común<sup>8</sup>.

## Recto y ano

Según los reportes en la literatura, la prevalencia de afectación perianal en la EC es del 74% dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico inicial y el riesgo aumenta con la presencia de enfermedad distal. En el 20-36% de los pacientes con EC la enfermedad perianal precede a la intestinal<sup>8,45,53</sup>.

## Colgajos anales

Los colgajos anales son la lesión perianal más común en la EC: están presentes en el 40-70% de los casos. Aunque la mayoría de las veces son suaves, móviles y asintomáticos, pueden inflamarse durante un brote. Los colgajos de piel pueden persistir durante años, son una entidad benigna y generalmente se tratan sólo por la sensación persistente de un cuerpo extraño perianal<sup>53,54</sup>.

## Hemorroides

Se cree que las hemorroides sintomáticas son poco frecuentes en la EC, con una incidencia de aproximadamente el 7% en comparación con la población general (24%). Esta estimación probablemente sea un eufemismo debido al cruce de síntomas con la propia EC. Algunos consideran que los síntomas de la enfermedad hemorroidal son independientes de los inflamatorios relacionados con la EC, causados por diarrea crónica. Las lesiones cutáneas anales a menudo se parecen y a veces se confunden con hemorroides. Se recomienda el tratamiento

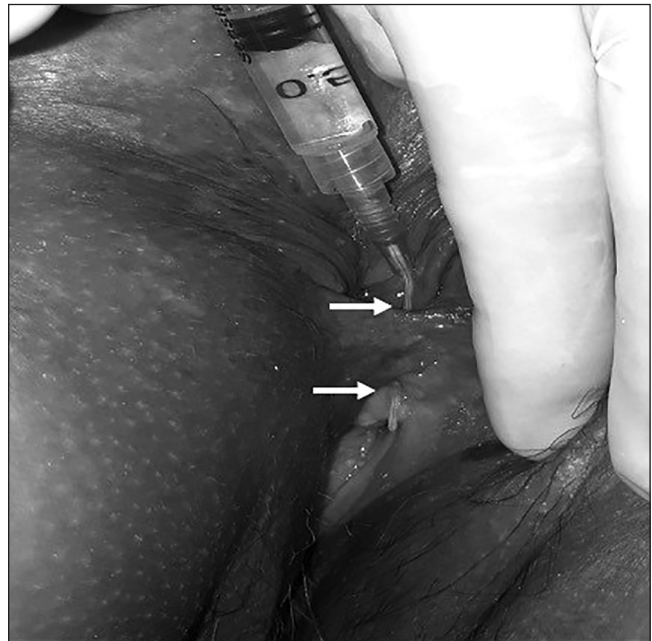


**Figura 6.** Imagen de un paciente con EC perianal fistulizante.

médico para el control de los síntomas en estos casos; si falla, se puede considerar el tratamiento quirúrgico. Aunque existe desacuerdo sobre las tasas y el riesgo de complicaciones graves después de la hemorroidectomía en la EC, las complicaciones tienden a ser mucho mayores en los pacientes que no cuentan con el diagnóstico de EII en el momento de la hemorroidectomía, enfatizando la importancia de considerar la presencia de EII en cualquier paciente sometido a una hemorroidectomía<sup>55,56</sup>.

## Fisura

Las fisuras anales son la segunda causa más frecuente de consulta. Mientras que las fisuras no inflamatorias pueden deberse a una isquemia o una hipertonia del esfínter anal y pueden resolverse con una esfinterotomía lateral, las fisuras asociadas a la EII no presentan hipertonia del esfínter. Las fisuras anales asociadas a la EC se localizan en la región posterior y sólo un pequeño subconjunto se encuentran fuera de la línea media (9-20%). Las fisuras se hallan dentro del espectro de úlceras y pueden ser consideradas ulceraciones anales superficiales con el potencial de progresar a una úlcera cavitada o un



**Figura 7.** Imagen de una fístula anovaginal (las flechas señalan los orificios de la fístula).

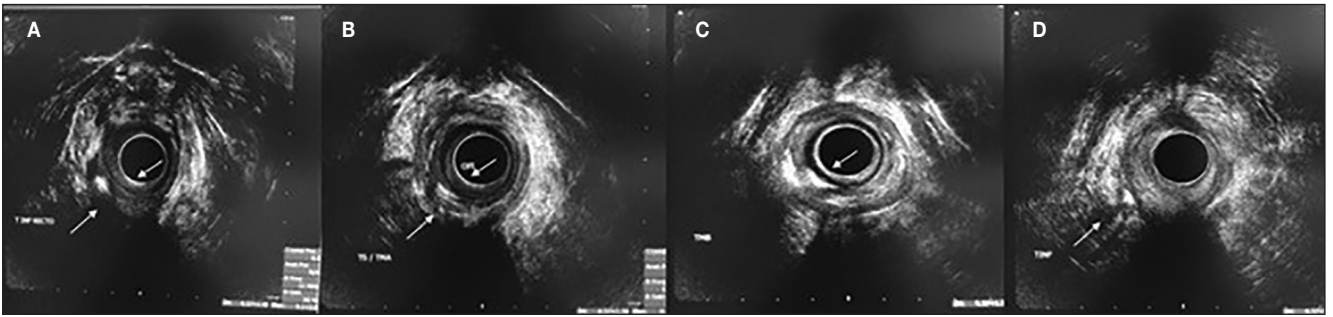
absceso. Otras causas de fisuras anales incluyen infecciones por *Neisseria gonorrea* o *Clamidia tracomatis*, tuberculosis, carcinoma o radiación<sup>53,57</sup>.

## Úlcera anal

Las úlceras anales son grandes defectos irregulares profundos en el canal anal que afectan al 5-10% de pacientes con EC. Por lo general, causan síntomas graves, con dolor incesante, típicamente tratado con la aplicación local de esteroides, que producen un alivio duradero con complicaciones mínimas. En los casos más agresivos, las úlceras pueden extenderse más allá del canal anal a la piel perianal. La localización se incluye en la clasificación de Cardiff para EC perianal no fistulizante y es una consideración importante en el plan de tratamiento a elegir. La exclusión de sepsis franca es fundamental durante el tratamiento para garantizar un adecuado manejo y desenlaces favorables<sup>53</sup>.

## Absceso/fístula

Los abscesos anorrectales y las fístulas son lesiones penetrantes que ocurren en aproximadamente el 18% de las lesiones perianales secundarias a EC (Fig. 6). La probabilidad de desarrollar fístulas perianales en pliegues aumenta con el tiempo después del diagnóstico de



**Figura 8.** Ultrasonido endoanal que muestra una fistula transesfintérica alta posterolateral derecha cuyo orificio primario se encuentra en el tercio inferior del recto (A) y se extiende a lo largo de todo el conducto anal (tercio superior-tercio medio alto [B], tercio medio bajo [C] y tercio inferior del conducto anal [D]). Se instiló agua oxigenada a través del orificio secundario de la fístula para identificar mejor el trayecto fistuloso.

EC. Las fistulas perineales no son específicas de la EC y siempre se deben excluir otras causas como infección, hidradenitis supurativa y malignidad. La presencia de EC perianal fistulizante es un predictor de mal pronóstico a largo plazo en pacientes con EC. La prevalencia de fistulas en la EC varía según la ubicación de la enfermedad; la presencia de fistulas es menos frecuente en la enfermedad ileal aislada (12%) y más frecuente en la enfermedad colónica (41%), y, desde luego, hay mayor predilección en la enfermedad rectal (92%). Respecto a los factores que influyen en las tasas de curación de una fistula, la proctitis activa es un predictor independiente de mal pronóstico para la curación y de mayor recurrencia<sup>45,53,58</sup>.

Existen diversas clasificaciones para las fistulas anales, como, por ejemplo, la de Park, la del St. James's University Hospital, etc. La más recomendada es la clasificación de Park, sobre todo cuando hay que caracterizar una fistula que incluye un orificio fistuloso interno y externo y la presencia o gravedad clínica de un absceso asociado<sup>53,58</sup>.

### Fístula rectovaginal

La mayoría de las fistulas rectovaginales son bajas y, a veces, pueden considerarse fistulas anovaginales (Fig. 7). En el 85% de los casos, la abertura se encuentra en la región anterior del recto o el ano. En comparación, las fistulas altas son menos frecuentes, pero producen peores síntomas y comúnmente se asocian con la EC. Aunque mediante el examen manual podemos identificar la presencia de un orificio que indica la presencia de una fistula rectovaginal, un examen proctológico completo mediante anoscopia nos puede ofrecer información más detallada, como el tamaño y la localización de la fistula. Si el diagnóstico sigue siendo difícil, la observación de burbujeo vaginal durante la realización de una rectosigmoidoscopia rígida o el paso de azul de metileno a través de la vagina y la posterior

inspección del conducto anal para constatar su paso pueden ser maniobras auxiliares útiles para el diagnóstico<sup>53</sup>.

### Estenosis

La estenosis anorrectal ocurre cuando los tejidos flexibles se reemplazan con cicatrices de tejido fibrótico, que se presenta en el ano (34%) o el recto (50%). Los síntomas más comunes comprenden alteraciones funcionales que incluyen dificultad para defecar, tenesmo, incontinencia o urgencia defecatoria. En ausencia de síntomas, las estenosis no requieren tratamiento. Cuando las estenosis son sintomáticas, considerar una dilatación debe realizarse con extrema precaución, ya que estos pacientes tienen un alto riesgo de perforación posterior y formación de absceso/fístula<sup>53</sup>.

### EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ANORRECTAL

La evaluación integral de la EC perianal comienza con una evaluación exhaustiva de la historia de la enfermedad y el examen físico. Aunque las imágenes complementarias pueden ser útiles, el estándar de oro para la evaluación de la EC perianal es una exploración anal bajo anestesia (EBA), procedimiento considerado como una herramienta diagnóstica y terapéutica<sup>45,53</sup>.

El ultrasonido endoanal (USEA) es excelente para evaluar la estructura e integridad del complejo esfintérico. También ha demostrado una gran utilidad en la enfermedad fistulizante al identificar los orificios internos y la presencia de trayectos fistulosos secundarios con una concordancia entre la ecografía endoanal y los hallazgos quirúrgicos en más del 91% de los casos (Fig. 8)<sup>45,53</sup>.

La resonancia magnética (RM) se considera el estándar de oro para la evaluación no invasiva de la fistula



<b>Tabla 2. Índice de actividad de la EC perianal</b>	
<b>Criterios</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Incontinencia fecal</b>	
Sin pérdidas de materia fecal	0
Escaso contenido mucoso	1
Moderado contenido mucoso o purulento	2
Severo o importante contenido	3
Incontinencia fecal	4
<b>Dolor/restricción de actividades</b>	
Sin restricción	0
Incomodidad leve, sin restricción	1
Incomodidad moderada con algunas limitaciones	2
Incomodidad severa con limitaciones	3
Dolor severo, limitación importante de actividades	4
<b>Restricción de la actividad sexual</b>	
Sin restricción	0
Restricción leve	1
Limitación moderada	2
Limitación grave	3
Imposible mantener actividad sexual	4
<b>Tipo de enfermedad perianal</b>	
Sin enfermedad perianal/colgajos	0
Fisura anal o desgarro mucoso	1
Menos de tres fistulas perianales	2
Tres o más fistulas perianales	3
Ulceración del esfínter anal	4
<b>Grado de induración</b>	
Sin induración	0
Induración mínima	1
Induración moderada	2
Induración severa	3
Fluctuación/absceso	4

perianal con un sensibilidad de 0.87 y una especificidad de 0.59 para la detección de fistulas<sup>45,53</sup>.

En la EC específicamente, el empleo de la RM puede alterar la toma de decisiones quirúrgicas en hasta el 40% de los pacientes con enfermedad fistulizante compleja; por este motivo, es recomendable solicitar este estudio en los pacientes que la sufren.

En casos de enfermedad grave, el examen clínico del ano (exploración proctológica) puede ser molesto e inadmisiblemente debido al dolor; es aquí donde la EBA cobra importancia y se convierte en el procedimiento de elección (diagnóstico y terapéutico).

Aunque se considera el estándar de oro en la evaluación de la EC fistulizante, durante la EBA puede no identificarse el trayecto fistuloso en hasta el 10% de los



**Figura 9.** Procedimiento de Hanley modificado para el drenaje de abscesos en herradura. Se desbrida el tejido no viable y se realiza el drenaje mediante el acceso al espacio postanal profundo y a las dos fosas isquiorrectales.

casos. En este contexto, el USEA y la RM sirven como auxiliares y la combinación de dos de estas tres herramientas es suficiente para lograr una mayor precisión diagnóstica<sup>45,53</sup>.

La herramienta de evaluación más utilizada en la EC perianal es el Índice de Actividad de la Enfermedad Perianal, que cuantifica cinco variables específicas de la fístula: exudado, dolor, restricción de la actividad sexual, tipo de enfermedad y grado de inflamación; cada variable se califica mediante una escala de Likert de cinco puntos; y ésta va de aquellos pacientes que no desarrollan síntomas (puntaje de 0) a aquellos que desarrollan síntomas severos (puntaje de 4) (Tabla 2).

A pesar de la terapia médica, la enfermedad anorrectal puede reaparecer o permanecer sin curar. En general, el manejo médico y quirúrgico combinado con drenaje/setón aunado a la terapia con IFX ha demostrado ser superior al tratamiento médico o quirúrgico solo<sup>45,53</sup>.

No se recomienda el tratamiento quirúrgico de primera instancia para colgajos anales, fisuras anales, úlceras o enfermedad hemorroidal, debido a procesos relacionados con una cicatrización deficiente o atípica y otras complicaciones infecciosas. La cirugía debe reservarse como último recurso. Se recomienda tratar los colgajos anales o las hemorroides mediante una simple amputación con ligadura. Si la lesión es grande o está muy inflamada, es recomendable la aplicación de anestesia local y su posterior resección con electrobisturí. Aunque algunos autores han sugerido que la hemorroidopexia no está indicada debido a la posibilidad de sepsis y sangrado, los procedimientos con engrapadoras parecen ser seguros en este tipo de pacientes<sup>45,53</sup>.

Los abscesos superficiales o isquiorrectales se drenan externamente realizando una incisión en cruz y los

abscesos interesfinterianos o supraelevadores deben drenarse internamente (por el anorrecto). Incluso en la EC no se recomienda el uso rutinario de terapia antimicrobiana después del drenaje de un absceso anorrectal. Se debe esperar el alivio sintomático y la resolución del eritema cutáneo antes de comenzar o continuar con la terapia biológica<sup>53</sup>.

Los abscesos postanales profundos comprenden menos del 15% de todos los tipos de abscesos anorrectales. Para el tratamiento de estos abscesos con extensión en herradura unilateral o bilateral, se recomienda utilizar el procedimiento modificado de Hanley (Fig. 9). La mayoría de los pacientes con este tipo de abscesos tendrán una fístula en la línea media posterior, que se puede definir con la introducción de un estilete o gancho de cripta, pero se debe tener mucho cuidado para evitar la creación de trayectos falsos. Cuando está presente, la fístula se puede controlar mediante la colocación de un setón de drenaje<sup>45,53</sup>.

Las fístulas complejas se someten en promedio a un número de seis procedimientos y las fístulas «simples», a tres. El tratamiento inicial de las fístulas en la EC implica controlar el proceso séptico y la colocación de un setón para prevenir la formación de abscesos recurrentes. Aunque no hay pautas para determinar el mejor momento del retiro del setón, los setones de «drenaje» pueden mantenerse a largo plazo (meses o años) sin consecuencias negativas dependiendo del escenario clínico y los factores asociados de cada paciente<sup>45,53,57</sup>.

Los setones de corte generalmente no se recomiendan debido al riesgo de daño esfintérico y a la deformación del ano<sup>53</sup>.

La fistulotomía es apropiada para fístulas transesfintéricas superficiales o bajas sin proctitis asociada. Sin embargo, las tasas de incontinencia varían del 0 al 50%, particularidad que deberá tomarse en consideración y tendrá que explicarse al paciente. La fistulotomía parcial con colocación de setón es otra alternativa en este tipo de pacientes<sup>45,53,57</sup>.

La ligadura del trayecto fistuloso interesfinteriano (LIFT) se omitió en pacientes con EC y existen pocos estudios observacionales que describan el uso de LIFT en pacientes con EC. Gingold, et al. evaluaron prospectivamente a 15 pacientes con EC sometidos a una LIFT por fístulas transfinteréricas y encontraron una mejoría de 14.0 a 3.8 y de 10.4 a 1.8 puntos en los índices de calidad de vida para la actividad de la EC Perianal de Wexner y el índice de actividad de la EC perianal de Dex y McMaster, respectivamente<sup>53</sup>.

El BioLIFT combina la colocación de un injerto protésico entre los extremos del trayecto fistuloso ligados y divididos, pero no se ha estudiado en la EC<sup>45,53</sup>.

El colgajo de avance endorrectal (CAER) es una opción de tratamiento razonable para las fístulas en la EC en pacientes con ausencia de proctitis o estenosis. Una ventaja importante de este procedimiento es que evita heridas externas que son difíciles de curar. Para la EC, el CAER se asocia con una tasa de curación de aproximadamente el 65%. Las tasas de curación han mejorado con el tiempo, ya que los pacientes se han tratado con terapia biológica y adyuvantes como la aplicación de plasma rico en plaquetas. Los pacientes que fallan a un CAER como tratamiento inicial son candidatos a realizar un nuevo CAER, aunque la falla en este segundo procedimiento es más alta y se espera que las tasas de falla aumenten con intentos repetidos<sup>45,53</sup>.

El pegamento de fibrina y los tapones para fístula se han estudiado en pacientes con EC con resultados desfavorables<sup>45,53</sup>.

Un área de investigación reciente es la inyección de células madre en los trayectos fistulosos. Un ensayo clínico controlado aleatorizado en fase III (ADMIRE-CD) reportó que la inyección de células madre mesenquimales directamente en los trayectos fistulosos refractarios al tratamiento en 212 pacientes con EC condicionó la resolución de la enfermedad fistulosa en el 50% de los casos frente al 36% con placebo salino a las 24 semanas de seguimiento<sup>59</sup>.

## CIRUGÍA DE MÍNIMA INVASIÓN EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los pacientes con EI comprenden una población de pacientes que tienen una alta probabilidad de tratamiento quirúrgico a una edad temprana e intervenciones quirúrgicas repetitivas. Por lo tanto, los procedimientos quirúrgicos deben apuntar a minimizar el trauma quirúrgico con la mejor recuperación postoperatoria. Las técnicas mínimamente invasivas han sido uno de los principales avances en cirugía en las últimas décadas y hoy en día se realizan de forma casi rutinaria en resecciones colorrectales, independientemente de la enfermedad subyacente<sup>7,8,33,45</sup>.

Sin embargo, para la EC y la CUCI, el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas ha evolucionado con más precaución que en otras enfermedades colorrectales. Esto se debe principalmente a características especiales relacionadas con la enfermedad que están asociadas con la EI, como inflamación intestinal, presencia de estenosis, anatomía complicada después de múltiples operaciones (abdomen hostil), enfermedad potencialmente fistulizante o desenlaces no tan buenos en la confección



de anastomosis intestinales, así como a la condición física deteriorada del paciente debido a inflamación crónica, obstrucción intestinal, desnutrición, anemia, hipoalbuminemia o necesidad de medicamentos inmunosupresores como esteroides, inmunomoduladores o terapia biológica. Se han planteado dudas sobre si la cirugía mínimamente invasiva es adecuada para pacientes que sufren EI. Durante las últimas décadas, se ha reportado que casi todos los procedimientos quirúrgicos primarios para la EI (estricturoplastias, resecciones segmentarias y proctocolectomías) se han realizado de manera segura por vía laparoscópica, incluso con ventajas sustanciales en comparación con los abordajes convencionales. Hoy en día, la cirugía mínimamente invasiva es ampliamente aceptada como una estrategia quirúrgica segura en casos primarios y complicados de EC, así como en proctocolectomías restauradoras para pacientes con CUCI. Esto también se refleja en la incorporación de los abordajes laparoscópicos en varias guías clínicas por parte de sociedades médicas nacionales e internacionales que tratan la EI. Aunque la mayoría de las posibles ventajas de los abordajes mínimamente invasivos, como una estancia hospitalaria más corta, menos infecciones de sitios quirúrgicos y menos dolor, son ciertas para ambas entidades de EI, las características clínicas especiales de cada una de estas enfermedades requieren tomar consideraciones por separado<sup>7,8,33,45</sup>.

Las nuevas técnicas mínimamente invasivas, como la cirugía laparoscópica de puerto único, la cirugía robótica o las técnicas transanales, han ampliado aún más el campo de la cirugía en la EI<sup>60</sup>; por cuestiones de extensión de este capítulo no es posible realizar un análisis detallado de lo que describe la literatura internacional de cada uno de los abordajes descritos.

## CONSIDERACIONES POSQUIRÚRGICAS

Las complicaciones son similares a las de cualquier procedimiento quirúrgico abdominal mayor: además de los riesgos secundarios a la disección pélvica, como infertilidad o disfunción sexual, se hallan las complicaciones específicas del reservorio, como pouchitis (inflamación del reservorio), fuga anastomótica con sepsis pélvica, fístula, estenosis y cuffitis<sup>20,33,45</sup>.

No existen datos sólidos sobre cómo tratar una sepsis pélvica secundaria a una fuga de anastomosis más allá de la irrigación transanal, el drenaje percutáneo o, como última opción, la cirugía. La sepsis pélvica crónica se asocia con la disfunción del reservorio, la falla del reservorio a largo plazo y el desarrollo persistente de un seno presacro. Es de gran importancia tratar la sepsis pélvica de

manera agresiva para evitar las secuelas a largo plazo. Recientemente, el dispositivo Endosponge<sup>®</sup>, un sistema de presión negativa insertado en la cavidad presacra mediante la visualización con un endoscopio flexible, se ha utilizado como tratamiento de la sepsis pélvica e incluso en dehiscencia completa de la IPAA con resultados favorables<sup>20</sup>.

Los pacientes con CUCI sometidos a una IPAA pueden presentar signos y síntomas relacionados con pouchitis o reservoritis (se presentan en hasta el 50% de los pacientes a los 10 años) u otras condiciones (síndrome del reservorio irritable, isquemia del reservorio, infección por *Clostridium difficile* o citomegalovirus)<sup>20,33</sup>.

Existen algunos factores que se consideran de riesgo para el desarrollo de pouchitis, tales como la colitis extensa, la presencia de manifestaciones extraintestinales, como la colangitis esclerosa primaria, el no tabaquismo, altos niveles preoperatorios de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en su patrón de fluorescencia perinuclear (p-ANCA), el uso de esteroides preoperatorios y la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos<sup>20</sup>.

El diagnóstico de la pouchitis carece de signos y síntomas específicos; las manifestaciones clínicas suelen ser variadas y pueden ser: incremento de la frecuencia de deposiciones, urgencia defecatoria, calambres abdominales, enuresis nocturna e incontinencia fecal. Estos síntomas no son específicos y pueden presentarse en otros trastornos del reservorio, ya sean inflamatorios o no inflamatorios. Se requiere una evaluación combinada de síntomas y características endoscópicas e histológicas para hacer el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de pouchitis<sup>20,33</sup>.

La mayoría de los pacientes con pouchitis responden al tratamiento médico con ciprofloxacino 500 mg dos veces al día durante dos semanas o metronidazol 1 g dos veces al día y otros antibióticos, incluyendo tinidazol, rifaximina y amoxicilina-ácido clavulánico. La administración del probiótico VSL#3 durante un tiempo aproximado de 9-12 meses ha demostrado ser efectiva en el mantenimiento de la remisión inducida por antibióticos. La budesónida es una alternativa para pacientes con pouchitis crónica (> 4 semanas) que no responden al tratamiento con antibióticos<sup>20,33</sup>.

El uso de agentes anti-TNF, como IFX o adalimumab, ha demostrado una buena eficacia clínica en la recaída y la progresión de la pouchitis crónica refractaria. La pouchitis refractaria a todos los tratamientos médicos deberá ser valorada por el cirujano colorrectal para la evaluación del mecanismo funcional del reservorio y los trastornos estructurales del mismo, tales como estenosis, senos anastomóticos, fístulas e isquemia del reservorio; y si es necesario hay que optar por un tratamiento quirúrgico<sup>20,33,44</sup>.

Se ha propuesto una prevalencia de displasia de alto grado, displasia de bajo grado e indefinida para la displasia de 0.15 (rango: 0-4.49), 0.98 (rango: 0-15.62) y 1.23 (rango: 0-25.28%), respectivamente, de forma posterior a una proctocolectomía reparadora. La localización de las zonas de displasia se presenta en la misma frecuencia en el reservorio, el remanente de recto y la zona de transición anal. Algunos estudios indican que la displasia o el carcinoma identificados antes o durante el procedimiento quirúrgico son factores predictores de displasia en el reservorio; sin embargo, otros estudios señalan que incluso si la indicación para la colectomía ha sido displasia o cáncer el riesgo de tener displasia en el reservorio o en el remanente de recto es muy bajo<sup>20</sup>.

Los pacientes con CUCI tienen una función sexual pobre y un deseo reducido de la maternidad asociada al temor de empeoramiento de la enfermedad o problemas funcionales, en particular después de la proctocolectomía reparadora, ya que se reconocen como complicaciones secundarias al procedimiento la disminución de la fertilidad y la disfunción sexual. La mayor serie publicada de IPAA hasta la actualidad reporta problemas de disfunción sexual en uno de cada siete pacientes. No obstante, existen reportes que indican una mejor calidad de vida y una mejora en la función sexual en ambos sexos 12 meses después de una IPAA en comparación con los niveles preoperatorios<sup>20,44</sup>.

Diversos estudios de cohorte y metaanálisis han demostrado que la IPAA reduce la fecundidad femenina, probablemente debido a las adherencias que afectan a las trompas de Falopio. En los hombres, las posibles complicaciones de un procedimiento pélvico incluyen la eyaculación retrógrada y la disfunción eréctil<sup>20,33,44</sup>.

Como ya hemos mencionado en este capítulo, casi la mitad de los pacientes con EC requieren cirugía en algún momento de su vida y, aunque la tasa de cirugía ha disminuido en las últimas cuatro décadas, la tasa de recurrencia posquirúrgica ha aumentado, lo que sugiere que la cirugía está reservada para los pacientes con enfermedad más severa y complicada. La recurrencia postoperatoria puede diagnosticarse en función de las características histológicas, endoscópicas, clínicas y quirúrgicas, y, a menudo, evoluciona de forma secuencial con la recurrencia endoscópica observada antes del inicio de la recurrencia clínica sintomática<sup>45,61</sup>.

La recurrencia endoscópica (se puede ver el índice de Rutgeerts [Tabla 3]) ocurre en hasta el 80-90% de los pacientes postoperados dentro de los cinco años posteriores a la resección intestinal<sup>61</sup>.

El uso temprano de la terapia médica, dentro de las 2-8 semanas después de la cirugía, es eficaz para reducir el riesgo de recurrencia endoscópica o clínica. Por el

**Tabla 3. Índice de Rutgeerts**

Grado	Hallazgo endoscópico
i0	Sin lesiones
i1	Menos de 5 lesiones aftosas
i2	i2a. Lesiones confinadas al sitio de la anastomosis i2b. Lesiones aftosas con mucosa normal entre lesiones; áreas salteadas de lesiones más grandes
i3	Ileítis aftosa difusa sobre mucosa inflamada
i4	Inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos y/o estenosis

contrario, la terapia guiada endoscópicamente, en la que el tratamiento sólo se inicia después del establecimiento de la recurrencia endoscópica, evita el sobretratamiento innecesario de pacientes de bajo riesgo, pero puede dar pauta a un daño intestinal permanente que no pueda revertirse al retrasar el inicio de la terapia médica<sup>45,61</sup>.

Las pautas actuales de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) se basan en evidencia limitada y de baja calidad; comparan estos abordajes y pruebas indirectas extraídas del tratamiento no quirúrgico<sup>61,62</sup>:

- El beneficio de la profilaxis postoperatoria temprana de rutina sobre la terapia guiada endoscópicamente para disminuir el riesgo de recurrencia de la EC es incierto.
- La terapia con anti-TNF y la monoterapia con tiopurina probablemente produzcan reducciones mayores en la recurrencia de la enfermedad. La monoterapia con antibióticos probablemente reduce el riesgo de recurrencia, pero el efecto no es tan marcado. Las tiopurinas combinadas con antibióticos pueden reducir el riesgo de recurrencia. Hay un beneficio poco claro con el uso de 5-aminosalicilatos, probióticos o budesónida.
- La monitorización endoscópica de rutina 6-12 meses después de la resección quirúrgica probablemente sea superior a la no monitorización endoscópica, independientemente del tratamiento postoperatorio temprano.
- La monoterapia anti-TNF o la monoterapia con tiopurina probablemente reduzcan el riesgo de recurrencia en pacientes con recurrencia endoscópica asintomática.

Las complicaciones vasculares, que incluyen tanto el tromboembolismo arterial como el tromboembolismo venoso, son más comunes en los pacientes con EII que en la población general y ocurren a una edad más temprana. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto recomiendan la trombopprofilaxis de duración extendida en pacientes con EII durante las cuatro semanas posteriores al evento quirúrgico<sup>45,61</sup>.

## CONCLUSIONES

La EI es un padecimiento con una heterogeneidad clínica significativa, característica que le confiere un manejo médico-quirúrgico complejo. La cirugía sigue siendo un componente importante en el tratamiento de los pacientes con EI y puede ser necesaria como resultado de una variedad de situaciones de urgencia o como parte de un tratamiento electivo. Cada una de estas presentaciones requiere un abordaje integral y específico para lograr una atención óptima que reduzca significativamente la morbilidad y mortalidad del paciente con EI y para lograr obtener los mejores desenlaces. Si bien la capacitación constante y la experiencia técnica son piezas importantes en la atención de los pacientes con EI, la clave del éxito en el manejo de la EI es la colaboración de un equipo multidisciplinario.

## AGRADECIMIENTOS

Doy las gracias a mi maestro, el Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, por contagiarme su pasión y entrega al estudio de la EI y por darme la oportunidad de participar en esta obra.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16291.
2. León-Rendón JL, Jiménez-Bobadilla B, López-Pérez RY, et al. Ulcerative colitis: epidemiology, clinical features and associated factors with surgical treatment in a tertiary hospital in Mexico. *Cir Cir*. 2019;87(4):450-8.
3. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427-34.
4. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and Meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145:996-1006.
5. Justiniano CF, Aquina CT, Becerra AZ, et al. Postoperative mortality after non-elective surgery for inflammatory bowel disease patients in the era of biologics. *Ann Surg*. 2019;269(4):686-91.
6. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000;231(1):38-45.
7. Goldstone RN, Steinhagen RM. Abdominal Emergencies in Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1141-50.
8. Feinberg AE, Valente MA. Elective Abdominal Surgery for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1123-40.
9. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-8.
10. Gisbert JP, Chaparro M. Acute severe ulcerative colitis: state of the art treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:56-69.
11. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: A systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-10.
12. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030.
13. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1909-15.
14. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, et al. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1112-6.
15. Gan SJ, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2363-71.
16. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, et al. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 2002;184(1):45-51.
17. de Groof EJ, Carbonnel F, Buskens CJ, et al. Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management. *Dig Dis*. 2014;32(Suppl 1):103-9.
18. Alos R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol*. 2008;14(36):5532-9.
19. Robert JR, Sachar DB, Greenstein AJ. Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Ann Surg*. 1991;213(3):207-11.
20. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46-84.
21. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126:1634-48.
22. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic management of dysplastic polyps. *Gastroenterology*. 1999;117:1295-300.
23. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, et al. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:534-41.
24. Lashner BA, Turner BC, Bostick DG, et al. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1990;35:349-52.
25. Reiser JR, Wayne JD, Janowitz HD, et al. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:119-22.
26. Poritz LS, Koltun WA. Percutaneous drainage and ileocelectomy for spontaneous intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(2):204-8.
27. McKenna NP, Lightner AL. Preoperative Considerations in Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1083-94.
28. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED, et al. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2013;7(11):853-67.
29. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):1062-70.
30. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125(2):320-7.
31. Metcalf AM. Elective and emergent operative management of ulcerative colitis. *Surg Clin North Am*. 2007;87(3):633-41.
32. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1211-32.
33. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
34. Nørgård BM, Nielsen J, Qvist N, et al. Pre-operative use of anti-TNF- $\alpha$  agents and the risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease - a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:214-24.
35. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, et al. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:707-19.
36. Brennan GT, Ha I, Hogan C, et al. Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients: A meta analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:997-1002.
37. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. Ecco-escp consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:1-16.
38. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2373-81.
39. Huang W, Tang Y, Nong L, et al. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9:293-301.

40. Khazen BF, El-Hussuna A. The use of a perioperative supra-physiological dose of glucocorticoid is not supported by evidence - a systematic review. *Dan Med J*. 2018;65(6).
41. Groleau C, Morin SN, Vautour L, et al. Perioperative corticosteroid administration: A systematic review and descriptive analysis. *Perioper Med (Lond)*. 2018;7:10.
42. Hicks CW, Wick EC, Salvatori R, et al. Perioperative corticosteroid management for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:221-8.
43. de León Rendón JL, Villanueva Herrero JA. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 1.ª ed. Cap. 11. Tratamiento quirúrgico de la CUCl. México: Intersistemas Editores; 2019. p. 106-13.
44. Yamamoto-Furusko JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L. Inflammatory bowel disease in Mexico: Epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020. [Epub ahead of print].
45. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):155-68.
46. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1968-86.
47. Ambe R, Campbell L, Cagir B. A comprehensive review of strictureplasty techniques in Crohn's disease: Types, indications, comparisons, and safety. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:209-17.
48. Campbell L, Ambe R, Weaver J, et al. Comparison of conventional and nonconventional strictureplasties in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:714-26.
49. Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, et al. Long-term efficacy of strictureplasty for Crohn's disease. *Surg Today*. 2010;40:949-53.
50. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:133-42.
51. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: A randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:785-92.
52. Feng JS, Li JY, Yang Z, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: A systematic review and network meta analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0315.
53. Truong A, Zaghayan K, Fleshner P. Anorectal Crohn's Disease. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1151-62.
54. Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 1986;1(2):104-7.
55. Lewis RT, Maron DJ. Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. 2010;90(1):83-97.
56. Cracco N, Zinicola R. Is haemorrhoidectomy in inflammatory bowel disease harmful? An old dogma re-examined. *Colorectal Dis*. 2014;16(7):516-9.
57. Bouguen G, Siproudhis L, Bretagne JF, et al. Nonfistulizing perianal Crohn's disease: clinical features, epidemiology, and treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(8):1431-42.
58. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):652-64.
59. Panés J, García-Olmo D, Van assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10051):1281-90.
60. Neumann PA, Rijcken E. Minimally invasive surgery for inflammatory bowel disease: Review of current developments and future perspectives. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(2):217-26.
61. Lowenfeld L, Cologne KG. Postoperative Considerations in Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1095-109.
62. Regueiro M, Velayos F, Greer JB, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology*. 2017;152(1):277-95.e3.
63. Myrelid P, Øresland T. A reappraisal of the ileo-rectal anastomosis in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015 Jun;9(6):433-8.
64. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013 Jul;62(7):1072-84.
65. Pouch Procedure & Recovery: Types of Surgeries. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/17379-pouch-procedure--recovery/types-of-surgeries>
66. John Hopkins medicine. *Gastroenterology and Hepatology*. Disponible en: [https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology\\_hepatology/\\_pdfs/small\\_large\\_intestine/ulcerative\\_colitis.pdf](https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/small_large_intestine/ulcerative_colitis.pdf)

CAPÍTULO  
**28**

## Vigilancia y escrutinio del cáncer colorrectal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Miguel Ángel Tanimoto

### RESUMEN

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tienen mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal (CCr) que la población en general, motivo por el cual el objetivo primordial de la colonoscopia de escrutinio y vigilancia es la detección de las lesiones precursoras del CCr. En un estudio poblacional que incluyó 96,000 pacientes con EII, el riesgo de CCr fue de 1.29 casos por cada 1,000 personas-año<sup>8</sup>. También se sabe que el promedio de edad para desarrollar CCr en la EII es menor al del CCr esporádico (40-50 vs. 60 años). En un estudio poblacional que incluyó más de 7,000 pacientes con EII se observó que los hombres tenían un riesgo mayor para CCr (riesgo relativo [RR]: 1.6; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.2-2.2) que las mujeres.

**Palabras clave:** Escrutinio. Vigilancia. Cáncer colorrectal. Enfermedad inflamatoria intestinal.

### EPIDEMIOLOGÍA

#### Colitis ulcerosa crónica idiopática y cáncer colorrectal

El riesgo de CCr en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) depende de la duración, extensión y actividad de la enfermedad. En un estudio poblacional de cohorte que incluyó 96,000 pacientes (más del 50% de la cohorte fue seguida por > 10 años), se observó mayor riesgo de CCr en los pacientes con EII y colitis extensa (CE) (definida por la clasificación de Montreal como la enfermedad que se extiende proximal al ángulo esplénico) que en la población general. En este estudio se parearon por edad, género, año de nacimiento y lugar de residencia (521 vs. 343 casos de CCr por cada 1,000 personas-año de seguimiento; cociente de riesgo ajustado [aHR]: 1.88; IC 95%: 1.72-2.07). Por último, el riesgo de padecer CCr de los pacientes con proctitis o colitis izquierda no es mayor al de la población general (aHR: 0.97; IC 95%: 0.76-1.25 y aHR: 0.90; IC 95%: 0.72-1.14, respectivamente).

#### FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER COLORRECTAL EN LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

En un metaanálisis que incluyó a 1,025 pacientes con CUCI se observó que la severidad de la inflamación endoscópica e histológica se asociaba a un aumento del riesgo de CCr (*odds ratio* [OR]: 3.5; IC 95%: 2.6-4.8). También los seudopólipos inflamatorios y las estenosis se asociaron a mayor riesgo de CCr en otro estudio de casos y controles (OR: 2.29; IC 95%: 1.28-4.11 y OR: 4.62; IC 95%: 1.03-20.8).

#### Controversias en los factores de riesgo para cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa crónica idiopática

La edad en el momento del diagnóstico y la duración de la enfermedad se han considerado factores de riesgo para CCr en pacientes con CE. En una serie de casos de pacientes con CE y una evolución de 35 años con CUCI se



observaron un aumento del 30% en el riesgo absoluto para desarrollar CCr. Dicho riesgo aumentaba en aquellos pacientes con inicio de la enfermedad antes de los 15 años de edad.

También existen reportes en donde la edad en el momento del diagnóstico no aumenta el riesgo de CCr después de ajustar el periodo más largo de tiempo con diagnóstico de CUCI en pacientes jóvenes con riesgo por la extensión de la enfermedad.

Por último, existe controversia en la asociación de la ileítis como un factor de riesgo independiente para CCr, ya que algunos estudios no han confirmado tal asociación.

### **Cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa crónica idiopática y la colitis extensa**

El CCr en los pacientes con CE se presenta con predominio del colon derecho, sugiriendo un probable papel de los ácidos biliares en la oncogénesis (hipótesis apoyada por los estudios que demuestran un papel protector del ácido ursodesoxicólico).

### **Cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa crónica idiopática y la colitis izquierda**

En la mayoría de los estudios se ha encontrado que el riesgo para CCr aumenta después de 15-20 años en pacientes con colitis confinada al colon izquierdo (aproximadamente una década después que en los pacientes con pancolitis), a pesar de que se han descrito tasas de CCr y displasia similares a la de los pacientes con pancolitis.

### **Enfermedad de Crohn y cáncer colorrectal**

El riesgo de CCr en Crohn de larga evolución es probablemente similar al de CUCI. En un estudio sueco, por ejemplo, el RR de CCr para CUCI fue de 2.5 y para los pacientes con Crohn, de 5.6 en los pacientes con la enfermedad limitada al colon. El RR fue mayor en los pacientes menores de 30 años en el momento del diagnóstico (RR a los 21 años vs. aquellos diagnosticados después de los 30 años de edad).

No todos los estudios han llegado a estas conclusiones y la magnitud del riesgo en los pacientes con Crohn aún no se ha establecido. En los primeros reportes no se encontró un aumento en el riesgo de CCr en pacientes con Crohn, pero la mayoría no se ajustaron para la duración y extensión de la enfermedad. En un estudio norteamericano que

incluyó la duración se encontró un aumento significativo en el riesgo de cáncer del intestino delgado pero no en el colon.

Al parecer, el CCr en Crohn se presenta en un tiempo similar al de la CUCI. Ello se reportó en un estudio que incluyó a 80 pacientes con CCr y CUCI o Crohn. La mediana de duración de la enfermedad antes del diagnóstico de CCr fue similar para Crohn y CUCI (15 y 18 años, respectivamente). La mediana de edad en el momento del diagnóstico de CCr fue de 55 años en Crohn y de 43 años en la CUCI. Sin embargo, el número absoluto de pacientes en riesgo es relativamente pequeño.

### **Colangitis esclerosante primaria y cáncer colorrectal**

También se ha descrito un aumento en el riesgo de CCr que con mayor frecuencia se presenta en el colon derecho en pacientes con CUCI complicada con colangitis esclerosante primaria.

## **PATOGÉNESIS DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Diversas líneas de evidencia sugieren que la patogénesis del CCr en la EII es diferente a la del CCr esporádico. A continuación se enumeran algunos cambios genéticos y epigenéticos en la carcinogénesis antes mencionada:

- La media de edad es menor en los pacientes con CCr y EII al comparar con el CCr esporádico (40-50 vs. 60 años).
- La displasia en la CUCI ocurre después de años con inflamación crónica y el cáncer puede localizarse en sitios distantes. En contraste, la displasia en el CCr esporádico por lo general se asocia a un pólipo pequeño sin antecedente de inflamación.
- Las mutaciones en el protooncogén *Ras* se encuentran en el 40-60% de los pacientes con CCr esporádicos como un fenómeno temprano en su desarrollo; en contraste, estas mutaciones son menos frecuentes que las observadas en el CCr asociado a CUCI, en donde al parecer es un evento tardío.
- La pérdida de heterocigosidad en el gen *p53* y la activación de las tirosina-cinasas proto-oncogen c-Src (SRC) son eventos tempranos en el CCr asociado a EII. También se ha observado que la actividad de estas tirosina-cinasas SRC en la CUCI se correlaciona con el grado de displasia.

- No se observan anomalías en el *locus* del p53 de la mucosa no displásica en los pacientes con CCr esporádico, al contrario de lo observado en la mucosa sin displasia de los pacientes con CUCI, que con frecuencia presenta aneuploidia del ADN y también una pérdida de heterocigosidad en el gen *p53*.

## HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS

### Displasia

La detección y caracterización de la displasia en la EII es el objetivo del escrutinio y vigilancia mediante la colonoscopia, además de que representa uno de los biomarcadores más importantes como precursor para el CCr en los pacientes con EII.

Se sabe que el CCr asociado a la CUCI es más común en el colon sigmoide y recto. Por otra parte, el CCr asociado con Crohn tiene una distribución más heterogénea, que va desde el colon derecho hasta el rectosigmoides. También se ha observado que los tumores sincrónicos son más frecuentes en la EII y pueden presentarse en cualquier segmento del colon, el recto, el ano o los trayectos fistulosos internos o externos.

La morfología del CCr en la EII puede ser: polipoide, nodular, lesión ulcerada o de expansión lateral. El tipo histológico de la mayoría de las lesiones en el colon es por adenocarcinoma, y éstas se presentan con mayor frecuencia en áreas con inflamación endoscópica y/o histológica activa.

### Descripción endoscópica

La displasia en la EII se detecta por colonoscopia. Hoy en día el término *displasia asociada con una lesión o masa* (DALM) ha cambiado por la descripción detallada de las lesiones de acuerdo a la clasificación de París modificada para el escrutinio en la EII y que se describe en el consenso SCENIC (por sus siglas en inglés para la detección y manejo endoscópico de las neoplasias colorrectales). Se debe describir e identificar si se ha encontrado dentro o fuera del área con colitis de la siguiente manera:

- Morfología: polipoide (pediculada o sésil), no polipoide (superficialmente elevada, plana o superficialmente deprimida).
- Bordes: definidos o indefinidos.
- Características de invasión (si estuvieran presentes): depresiones, ulceración o falla en la elevación de la lesión al inyectar solución en la submucosa.

De acuerdo con los descriptores antes mencionados, las lesiones pueden clasificarse como reseables o irreseables por endoscopia.

Las lesiones reseables por endoscopia tienen las siguientes características:

- Bordes definidos (mediante cromotinción).
- Debe ser clara la remoción completa de la lesión en la inspección visual después de la resección endoscópica.
- La histopatología debe corroborar la remoción total de la lesión.

### Clasificación histológica para la displasia

Se ha propuesto una terminología uniforme para la displasia en la EII, en tres categorías histopatológicas:

- Negativa para displasia.
- Indefinida para displasia.
- Positiva (con subgrupos de DBG y DAG).

### Diferencias entre cambios reactivos y displasia

En ocasiones es difícil la diferenciación entre displasia e inflamación o regeneración en las biopsias. Por tal motivo la presencia de displasia debe ser confirmada por un patólogo experimentado.

Los cambios regenerativos son, por lo general, más prominentes en la base de las criptas y muestran evidencia de maduración conforme migran hacia su superficie.

Las anomalías morfológicas observadas en el epitelio con displasia incluyen:

- Aumento de las mitosis (típicas y atípicas).
- Patrón glandular de espalda con espalda.
- Aumento de tamaño del núcleo.
- Variación en el tamaño y forma del núcleo (pleomorfismo).
- Aumento del radio núcleo/citoplasma.
- Polaridad nuclear alterada.
- Hiper Cromaticidad.
- Carencia de superficie de maduración.
- Estratificación del núcleo.

### Valor predictivo de la displasia

El valor predictivo de displasia es el que mejor se ha estudiado en la CUCI. Existe el acuerdo generalizado de que el hallazgo de displasia de alto grado (DAG) requiere

una colectomía debido a la alta tasa de CCr sincrónicos en el momento de su diagnóstico. Esta conducta es más controversial cuando se encuentra displasia de bajo grado (DBG), aunque un panel de expertos recomienda la colectomía tanto en la displasia de bajo como en la DAG. A pesar de que la displasia es un marcador para el desarrollo futuro o concurrente de neoplasia, ésta también puede tener una regresión o permanecer estable por largos periodos. No existe una manera confiable de predecir cuál de estos caminos tomará. Para complicar más esta discusión, en el diagnóstico de displasia, aun cuando se usan criterios específicos, existe una variación interobservador al interpretar las biopsias. Por tal motivo es muy importante que las biopsias sean evaluadas por un patólogo experto.

En un reporte basado en 21 años de experiencia que incluyó a 332 pacientes de un programa de vigilancia el valor predictivo para el CCr a los cinco años fue del 54% en la DBG o DAG. El diagnóstico de displasia en la colonoscopia preoperatoria tuvo una sensibilidad del 81% y una especificidad del 79% para el diagnóstico de cáncer sincrónico. El valor predictivo positivo para cáncer en relación con el hallazgo preoperatorio de displasia de cualquier grado fue del 50%.

Otro reporte con 160 pacientes y CUCI de larga evolución encontró en 40/160 DBG durante la vigilancia. De los 128 pacientes que se siguieron, 29 tuvieron DBG. Después de 10 años en tres de estos pacientes (10%) se diagnosticó DAG o CCr. Los autores concluyeron que el diagnóstico de DBG no fue confiable para justificar la colectomía profiláctica.

A pesar de los resultados previos, en un estudio que incluyó 46 pacientes con DBG se diagnosticó CCr en 5/46 (11%) que eligieron no ir a colectomía inmediata. Se estimó una tasa de progresión a DAG o cáncer del 53% a los cinco años. No hubo características clínicas que predijeran la neoplasia. Un hallazgo importante adicional fue el hecho de que el cáncer de aquellos pacientes que fueron a cirugía inmediata se encontraba en un estadio menos avanzado que el de los que retrasaron su colectomía. Ninguno de los cinco pacientes que desarrollaron CCr durante la vigilancia presentó DAG previa al diagnóstico de cáncer. Por lo anterior, estos autores consideran adecuada la colectomía profiláctica en los pacientes con DBG.

## MÉTODOS PARA LA VIGILANCIA

### Cromotinción

La aplicación de cromotinción durante la colonoscopia permite una mejor detección y caracterización de las lesiones en la EII. Estudios controlados sugieren que la

cromotinción mejora la habilidad para detectar la extensión de los cambios inflamatorios y para identificar neoplasias intraepiteliales en pacientes con CUCI en vigilancia por colonoscopia. Las tinciones usadas, como el azul de metileno y el índigo carmín, permiten una mejor detección de la displasia. Las implicaciones clínicas y la generalización de estos hallazgos requieren mayor estudio.

La cromotinción es más costo-efectiva que la colonoscopia con luz blanca convencional. La principal barrera para su implementación es la disponibilidad de las tinciones.

En el consenso SCENIC se revisaron ocho estudios que incluyeron 785 pacientes a los que se les tomaron biopsias dirigidas por cromotinción ( $\pm$  biopsias aleatorias) y se observó que aumentó la duración del procedimiento en promedio 10.7 min (IC 95%: 9.2-12.4 min) en comparación con la colonoscopia sólo con luz blanca convencional ( $\pm$  biopsias aleatorias).

La técnica de cromoendoscopia con biopsias aleatorias maximiza la detección de displasias y debe considerarse para los grupos de alto riesgo.

### Endoscopia de alta definición

La mayoría de los consensos recomiendan el uso de luz blanca con alta definición para las biopsias dirigidas y aleatorias en aquellos pacientes en los que la cromotinción no permite una identificación adecuada o la mucosa no se observa por mala preparación, inflamación oseudopólipos y estenosis, o si no se dispone de expertos en cromotinción.

### Otras técnicas

La imagen de banda estrecha (NBI) mejora los detalles finos de la estructura de la mucosa sin el uso de tinciones. La NBI combinada con magnificación podría tener un papel en la caracterización de las lesiones detectadas.

## VIGILANCIA DE ACUERDO CON LOS HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS

### Vigilancia y pronóstico del cáncer colorrectal en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Los intentos de estratificación para los pacientes con mayor riesgo se deben a la edad en la que se desarrolla el CCr en los pacientes con EII. Debido a la asociación del CCr con displasia en la EII, el objetivo de la mayoría de los

programas de vigilancia se orienta a la detección de la displasia. También existe controversia sobre si los pacientes con CCr asociado a EII tienen peor pronóstico que aquéllos con cáncer esporádico; sin embargo, estudios recientes sugieren que es similar o incluso mejor. A pesar de ello, se ha descrito que los pacientes con diagnóstico de CCr después del inicio de los síntomas tienen peor pronóstico que aquéllos en los que se detecta durante la vigilancia.

## Vigilancia de la displasia

La estrategia óptima continúa siendo controversial. El debate gira en torno a la sensibilidad del método de detección, el valor predictivo de la displasia para establecer el riesgo de CCr y su costo.

Una revisión sistemática no encontró evidencia clara sobre si la vigilancia con colonoscopia prolonga la sobrevida en los pacientes con pancolitis. Sabemos que con la vigilancia por colonoscopia el cáncer tiende a ser detectado en etapas más tempranas, y hay evidencia indirecta de que es efectiva para reducir el riesgo de muerte por CCr asociado a EII, además de ser costo-efectiva. En un metaanálisis que incluyó 10 estudios de vigilancia con 1,225 pacientes se observó que la posibilidad de encontrar cáncer en pacientes con DAG o DBG fue del 42 y el 19%, respectivamente.

Otro estudio comparó a 19 pacientes con CCr asociado a EII que estuvieron en vigilancia con 22 pacientes con CCr que no estuvieron en vigilancia. Los primeros fueron diagnosticados de cáncer en etapas más tempranas y tuvieron una mayor sobrevida a los cinco años (77 vs. 36). Por otra parte, también puede haber un CCr avanzado a pesar de la vigilancia, y la efectividad de los programas de vigilancia se ve limitada por el incumplimiento de los pacientes y la negación de la colectomía profiláctica basada sólo en el hallazgo de displasia.

En resumen, la información que apoya la efectividad de la vigilancia de la displasia en pacientes con EII no es uniforme, pero sugiere una reducción en la mortalidad del CCr en los pacientes bajo vigilancia que están dispuestos a someterse a una colectomía profiláctica. Por lo anterior, la evidencia apoya la vigilancia de la displasia. Esta recomendación podría cambiar en el futuro conforme se desarrollen nuevos marcadores biológicos. Entre tanto, la búsqueda de displasia seguirá siendo el estándar para los programas de vigilancia en la EII.

## Pseudopólipos inflamatorios

Tienen una forma irregular de tipo islas de mucosa colónica intacta y son el resultado de la ulceración de la

mucosa y la regeneración que ocurre en la EII. Estos pólipos son típicamente múltiples y están distribuidos a través del colon. No presentan displasia y no son un factor de riesgo *per se* para cáncer. Sin embargo, su presencia puede complicar el reconocimiento de los adenomas verdaderos.

Los pseudopólipos inflamatorios pueden reconocerse por sus características histológicas, y, por tanto, la biopsia debe realizarse en todos los casos dudosos.

## RECOMENDACIONES DEL CONSENSO LATINOAMERICANO PAN AMERICAN CROHN'S AND COLITIS ORGANISATION

A continuación se describen los seis puntos relacionados con displasia y CCr del consenso latinoamericano *Pan American Crohn's and Colitis Organisation* (PANCCO):

- *Existe un riesgo aumentado para el CCr en los pacientes con EII, pero no tan grande como lo reportado previamente. El riesgo es muy similar en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn de duración y extensión comparable. En América Latina no hay cantidades globales de incidencia y prevalencia (nivel de evidencia: 2b; nivel de acuerdo: 100%).*

En años recientes se ha detectado una disminución progresiva en el riesgo aumentado para CCr en pacientes con EII. En 2006, un estudio retrospectivo reveló una disminución significativa en la incidencia de cáncer. Esto se replicó en otros estudios, y se ha sugerido que podría relacionarse con un mejor control de la inflamación a través del uso de agentes quimiopreventivos, como los aminosalicilatos, y el efecto de adherencia a los programas de cribado colonoscópicos que ofrecen colectomía a los pacientes con displasia. Varios estudios han mostrado que el grado de inflamación colónica en el momento de llevar a cabo la investigación es un factor determinante importante en el riesgo para neoplasia colorrectal.

- *Los factores de riesgo para CCr en la EII son: extensión y duración de la enfermedad, severidad de la inflamación, pseudopólipos, historial familiar de cáncer esporádico, colangitis esclerosa primaria e historial de displasia colónica (nivel de evidencia: 1b; nivel de acuerdo: 90%).*

Los pacientes con pancolitis o colitis extendida proximalmente a la flexura esplénica presentan un riesgo aumentado para el desarrollo de carcinoma colorrectal, y aquéllos con colitis izquierda presentan un riesgo intermedio. Este último no incrementa en pacientes con CUCI limitada al recto. La extensión histológica, aun sin anomalías endoscópicas visibles, también puede ser un factor determinante importante para el cáncer. Los

factores reportados con mayor consistencia incluyen la colangitis esclerosa primaria, con un riesgo de hasta el 31%, y la actividad histológica o clínica. Los pólipos postinflamatorios pueden ser marcadores de una previa gravedad inflamatoria y también pueden ser considerados como factores de riesgo. Sin embargo, es posible que esto se relacione con lesiones displásicas malinterpretadas como pólipos postinflamatorios. La aparición de la enfermedad antes de los 20-25 años de edad también puede ser un factor contribuyente.

- *El cribado colonoscópico permite la detección de displasia y CCr temprano, lo cual conlleva un mejor pronóstico. Debe realizarse 8-10 años después de la aparición de síntomas para todos los pacientes con colitis ulcerosa extensa, y 12 años después de la colitis izquierda. En la colangitis esclerosa primaria debe realizarse desde el momento del diagnóstico (nivel de evidencia: 5; nivel de acuerdo: 91%).*

La vigilancia colonoscópica en la colitis es ampliamente aceptada en el intento de prevenir el desarrollo de la enfermedad y asegura una detección temprana de cáncer asociado con colitis. La vigilancia se requiere tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn, ya que ambas representan un riesgo más alto. Las previas guías de la *British Society of Gastroenterology* recomiendan intervalos cortos de vigilancia basados en la duración de la enfermedad, ya que se piensa que el riesgo incrementa exponencialmente, hasta un 18% a los 30 años de edad. Sin embargo, la información más reciente del St. Mark's Hospital de Londres sugiere que el riesgo puede ser lineal o relacionado con factores específicos y más importantes. Esto ha llevado a la estratificación del riesgo para vigilancia, y la monitorización debe realizarse cada año en pacientes de riesgo más alto, como aquéllos con colangitis esclerosa primaria o displasia previa, mientras que en los pacientes de bajo riesgo, como aquéllos con colitis izquierda sin hinchazón, puede haber intervalos de monitorización de cinco años. La estratificación de riesgo se utiliza en las guías de la *British Society of Gastroenterology* y de la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO). La combinación de vigilancia de acuerdo al riesgo estratificado y la cromosocopia sin biopsias escalonadas puede ser económicamente rentable.

- *Otras técnicas avanzadas de imagenología, como de banda estrecha o autofluorescentes, no han mostrado ser superiores a la endoscopia de luz blanca o a la cromosocopia en la detección de lesiones neoplásicas, y, por lo tanto, no se recomiendan de manera rutinaria para la vigilancia (nivel de evidencia: 2; nivel de acuerdo: 100%).*

La NBI es un tipo de tecnología que resalta la arquitectura de las criptas y vasos, pero ningún estudio aleatorizado que ha utilizado endoscopios de primera y segunda generación, incluyendo los de alta resolución, ha identificado beneficio alguno con la NBI para detectar la displasia asociada con colitis o para diferenciar entre la mucosa neoplásica y la no neoplásica al comparar con la endoscopia con luz blanca.

- *Para los pacientes con DBG plana unifocal, la decisión de realizar una colectomía o continuar la monitorización intensiva debe ser individualizada, involucrando al paciente, al gastroenterólogo y al cirujano colorectal. La DBG multifocal y la DAG multifocal confirmadas por dos expertos patólogos son indicativas de colectomía (nivel de evidencia: 2a; nivel de acuerdo: 91%).*

Las lesiones displásicas altas en un paciente con colitis (anteriormente llamadas DALM) se han considerado como una indicación para la colectomía. En el contexto de la vigilancia, el término *lesión plana* se ha usado tradicionalmente para las lesiones displásicas visibles endoscópicamente diagnosticadas a través de biopsias tomadas aleatoriamente. Ambos términos son confusos y deben ser abandonados, especialmente el término *plano*, el cual ahora tiene una definición endoscópica diferente (clasificación endoscópica de París). Es preferible utilizar la descripción *lesiones endoscópicamente visibles y macroscópicamente invisibles*, al reconocer que las lesiones visibles bien circunscritas pueden researse completamente por endoscopia, independientemente de su localización en áreas con o sin una CUCI documentada o de la presencia de una DBG o una DAG. Esto también se aplica a los adenomas esporádicos en el contexto de la colitis. Si una polipectomía completa es confirmada por histología y biopsias de la mucosa plana inmediatamente adyacente al sitio de la polipectomía y no se encuentra displasia allí o en cualquier lugar del colon, debe realizarse preferiblemente una colonoscopia de seguimiento con cromosocopia tres meses antes del seguimiento anual recomendado, ya que al menos la mitad de tales pacientes pueden desarrollar lesiones adicionales.

Sin embargo, no se ha detectado un riesgo alto para cáncer durante la vigilancia cercana, como confirmó un metaanálisis en 2013. Si la lesión es no reseable o se asocia con displasia en la mucosa adyacente, está indicada la colectomía debido al alto riesgo para CCr concomitante.

- *La resección endoscópica y la monitorización continua son estrategias de manejo apropiadas para los pacientes con adenoma esporádico y para aquéllos con una lesión displásica de alto grado sin evidencia*



*de displasia plana alrededor de la lesión o en algún otro lugar del colon (nivel de evidencia: 2; nivel de acuerdo: 91%).*

Una vez detectadas, el manejo subsecuente de las lesiones displásicas depende de su origen en la mucosa plana o elevada. Es ampliamente aceptado que la detección de DAG en la mucosa plana es una indicación para la colectomía de emergencia. El manejo de los pacientes con DBG es controversial. Varios estudios han mostrado una tasa variable de progresión hacia DAG o CCr, que tiene un rango del 0 al 55% durante un periodo de 5-10 años.

Las opciones de manejo incluyen la vigilancia aumentada o colectomía profiláctica, ya que un 20% de los pacientes ya tendrán un cáncer no reconocido. La decisión de proceder con una vigilancia intensa o colectomía debe hacerse con el compromiso completo del paciente, el gastroenterólogo y el cirujano colorrectal. La cirugía debe considerarse especialmente para aquellos pacientes con displasia multifocal, DBG o DAG identificada en más de una ocasión.

## BIBLIOGRAFÍA

- Albert MB, Nochomovitz LE. Dysplasia and cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18(1):83-97.
- Allen DC, Hamilton PW, Watt PC, Biggart JD. Architectural morphometry in ulcerative colitis with dysplasia. *Histopathology* 1988; 12(6):611-21.
- Allen DC, Hamilton PW, Watt PC, Biggart JD. Morphometrical analysis in ulcerative colitis with dysplasia and carcinoma. *Histopathology* 1987; 11(9):913-26.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, Lightdale JR, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015; 81(5):1101-21.
- Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, et al. Mortality and extraintestinal cancers in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8(9):956-63.
- Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015; 9:945-65.
- Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7:982-1018.
- Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990; 50(23):7717-22.
- Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015; 372(15):1441-52.
- Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 145(1):166-175.
- Bisschops R, Bessissow T, Dekker E, et al. Pit pattern analysis with high-definition chromoendoscopy and narrow-band imaging for optical diagnosis of dysplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2017; 86(6):1100-1106.
- Blonski W, Kundu R, Furth EF, et al. High-grade dysplastic adenoma-like mass lesions are not an indication for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(7):817-20.
- Burner GC, Levine DS, Kulander BG, et al. c-Ki-ras mutations in chronic ulcerative colitis and sporadic colon carcinoma. *Gastroenterology* 1990; 99(2):416-20.
- Butt JH, Konishi F, Morson BC, et al. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28(1):18-26.
- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high-risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59(5):666-89.
- Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35(7):950-4.
- Collins RH Jr, Feldman M, Fordtran JS. Colon cancer, dysplasia, and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review. *N Engl J Med* 1987; 316(26):1654-8.
- Colman RJ, Rubin DT. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intest Res* 2016; 14(3):202-10.
- Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA, et al. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35(3):347-52.
- Derikx LA, Kievit W, Drenth JP, et al. Prior colorectal neoplasia is associated with increased risk of ileoanal pouch neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 146(1):119-28.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48(4):526-35.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336(8711):357-9.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323(18):1228-33.
- Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138(2):738-45.
- Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138:746-74.
- Flores BM, O'Connor A, Moss AC. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 86(6):1006-1011.
- Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120(4):820-6.
- Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(9):993-8.
- Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35(11):1590-2.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979; 77(2):290-4.
- Grivennikov SI, Cominelli F. Colitis-Associated and Sporadic Colon Cancers: Different Diseases, Different Mutations? *Gastroenterology* 2016; 150(4):808-10.
- Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133(4):1099-105.
- Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29(2):206-17.
- Hata K, Watanabe T, Motoi T, Nagawa H. Pitfalls of pit pattern diagnosis in ulcerative colitis-associated dysplasia. *Gastroenterology* 2004; 126(1):374-6.
- Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120(4):841-7.
- Hussain SP, Amstad P, Raja K, et al. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 2000; 60(13):3333-7.
- Iacucci M, Kaplan GG, Panaccione R, et al. A Randomized Trial Comparing High Definition Colonoscopy Alone With High Definition Dye Spraying and Electronic Virtual Chromoendoscopy for Detection of Colonic Neoplastic Lesions During IBD Surveillance Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(2):225-234.
- Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26(1):129-39.
- Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1039-46.
- Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012; 143(2):375-81.
- Katzka I, Brody RS, Morris E, Katz S. Assessment of colorectal cancer risk in patients with ulcerative colitis: experience from a private practice. *Gastroenterology* 1983; 85(1):22-9.
- Kiran RP, Khoury W, Church JM, et al. Colorectal cancer complicating inflammatory bowel disease: similarities and differences between Crohn's and ulcerative colitis based on three decades of experience. *Ann Surg* 2010; 252(2):330-5.
- Konijeti GG, Shrimel MG, Ananthakrishnan AN, Chan AT. Cost-effectiveness analysis of chromoendoscopy for colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2014; 79(3):455-63.

- Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148:639-651.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68(Suppl 3):s1-s106.
- Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, et al. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990; 31(7):800-6.
- Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(4):789-99.
- Mathy C, Schneider K, Chen YY, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9(6):351-5.
- Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(7):950-7.
- Mir-Madjlessi SH, Farmer RG, Easley KA, Beck GJ. Colorectal and extracolonic malignancy in ulcerative colitis. *Cancer* 1986; 58(7):1569-74.
- Munkholm P, Loftus EV Jr, Reinacher-Schick A, et al. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion* 2006; 73(1):11-9.
- Nishiyama S, Oka S, Tanaka S, et al. Clinical usefulness of narrow band imaging magnifying colonoscopy for assessing ulcerative colitis-associated cancer/dysplasia. *Endosc Int Open* 2016; 4(11):E1183-E1187.
- Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(3):533-52.
- Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet* 2020; 395(10218):123-131.
- Patil DT, Odze RD. Backwash Is Hogwash: The Clinical Significance of Ileitis in Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(8):1211-1214.
- Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14(11):931-68.
- Robles AI, Traverso G, Zhang M, et al. Whole-Exome Sequencing Analyses of Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancers. *Gastroenterology* 2016; 150(4):931-43.
- Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, et al. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc* 2007; 65(7):998-1004.
- Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126(2):451-9.
- Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004; 53(12):1813-6.
- Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1030-8.
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47(2):251-5.
- Söderlund S, Granath F, Broström O, et al. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology* 2010; 138(5):1697-703.
- Soetikno R, Kaltenbach T, McQuaid KR, et al. Paradigm Shift in the Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease (West). *Dig Endosc* 2016; 28(3):266-73.
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(6 Supl):S3-43.
- Torres J, Pineton de Chambrun G, Itzkowitz S, et al. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(5):497-508.
- Ullman TA. Inflammatory bowel disease-associated cancers: does gender change incidence? *Gastroenterology* 2010; 138(5):1658-60.
- Van den Broek FJ, Stokkers PC, Reitsma JB, et al. Random biopsies taken during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: low yield and absence of clinical consequences. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(5):715-22.
- Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130(7):1941-9.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319(9):525-32.
- Yaeger R, Shah MA, Miller VA, et al. Genomic Alterations Observed in Colitis-Associated Cancers Are Distinct From Those Found in Sporadic Colorectal Cancers and Vary by Type of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2016; 151(2):278-287.
- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, Daffra P et al. Situaciones especiales en la enfermedad inflamatoria intestinal: primer consenso latinoamericano de la Pan American Crohn's and colitis Organisation (PANCCO) (Segunda parte). *Rev Gastro Mex* 2017;82(2):134-155.