Acalasia por autoinmunidad secundaria a infecciones virales, el eje cerebro-intestino-microbioma en obesidad, ultrasonido endoanal para incontinencia fecal y superposición de EII y SII en niños

Max Schmulson-Wasserman^{1*} y Miguel Saps²

¹Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)-Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México; ²Departamento de Pediatría, División de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, University of Miami-Miller School of Medicine, Miami, Florida, EE.UU.

En el número 3 del 2019 de *Neurogastrolatam Rev* se publican cuatro interesantes artículos con temas de vanguardia: la acalasia secundaria a autoinmunidad por infecciones, la relación del eje cerebro-intestino-microbioma como regulador de la dieta en obesidad, la aplicación de ultrasonido endoanal de 360° en la evaluación de la incontinencia fecal y la superposición entre enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y síndrome de intestino irritable en población pediátrica.

El primer artículo de Furuzawa-Carballeda, liderado por Torres-Villalobos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de México, analiza el potencial efecto de los agentes virales neurotrópicos que

producen una inflamación persistente en los plexos mientéricos del esófago, lo que desencadena una respuesta autoinmunitaria que lleva a la acalasia¹. Torres-Villalobos y su grupo han acumulado ya una experiencia de algunos años en el estudio de esta interesante relación de infección, autoinmunidad y acalasia²⁻⁵. En su revisión han descrito los diferentes virus que se han vinculado con la acalasia, entre ellos el virus del herpes tipo 1 (HSV-1), los intrincados procesos inmunológicos que precipitan las infecciones virales crónicas y la reacción inmunitaria aberrante, que bajo una predisposición genética facilitan la pérdida de neuronas esofágicas y por ende llevan al desarrollo de la acalasia. El hecho de que la pérdida de neuronas en la acalasia con

Correspondencia:

*Max Schmulson W.

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)

Unidad de Investigación en Medicina Experimental

Facultad de Medicina-UNAM

Hospital General de México

Dr. Balmis, 148

Col. Doctores

C.P. 06726, Ciudad de México, México

E-mail: maxjulio@prodigy.net.mx

Recibido: 23-01-2020

Aceptado: 24-01-2020

DOI: 10.24875/NGL.M20000014

el HSV-1 se limita al esfínter esofágico inferior y al cuerpo del esófago exige investigaciones futuras, como lo señalan los propios autores¹. En cuanto al proceso inflamatorio, resulta interesante la progresión de la neuritis y la ganglionitis en etapas tempranas de la acalasia que causan una pérdida progresiva de células ganglionares y fibrosis, así como infiltrados inflamatorios de intensidad variada alrededor de los plexos mientéricos^{3,6}. Estos investigadores han descrito la relación de la acalasia con la presencia de anticuerpos antinucleares^{2,7}, el incremento de autoanticuerpos tipo inmunoglobulina G (IgG), anticuerpos antiplexos mientéricos y los antígenos contra los cuales actúan estos anticuerpos, por ejemplo las proteínas localizadas en el nucléolo de las neuronas³. Asimismo, han revisado la mayor probabilidad de los pacientes con acalasia de mostrar comorbilidad con otras enfermedades autoinmunitarias, lo cual refuerza el concepto. Por último, existe predisposición genética originada en la contribución del complejo principal de histocompatibilidad clase II (HLA-II), sea por la presencia de alelos que confieren un riesgo o por aquéllos protectores; esto puede explicar por qué no todos los sujetos infectados con los virus neurotróficos como el HSV-1 o los expuestos a ciertas condiciones ambientales desarrollan acalasia^{8,9}.

Además del efecto de los agentes infecciosos causantes de trastornos como la acalasia¹, en los últimos 10 a 15 años el conocimiento de la comunicación bidireccional del eje cerebro-intestino se ha enriquecido por el efecto del microbioma mismo sobre esta comunicación, lo que ha llevado a idear el concepto de eje cerebro-intestino-microbioma¹⁰. Esto se debe a que la microbiota intestinal se comunica con

el sistema nervioso central a través de tres vías paralelas que interactúan entre sí, incluidas las vías nerviosas endocrinas y los mecanismos de señalización inmunitaria¹¹. Las alteraciones de este eje tienen importancia no sólo en la patogenia de trastornos comunes, como el síndrome de intestino irritable (SII), sino también en la regulación de la ingestión de alimentos, la obesidad y trastornos neurológicos y psiquiátricos, entre ellos la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y la depresión; estas dos últimas comorbilidades relacionadas a menudo con trastornos como el propio SII¹¹.

Es por ello que el siguiente artículo de este número, firmado por la Dra. Claudia San Miguel de la Universidad de California en Los Angeles (UCLA), analiza la modulación del apetito precisamente por el eje cerebro-intestino-microbioma en la salud y obesidad, un campo que ha cobrado relevancia en la neurogastroenterología¹⁰⁻¹³. Éste es un aspecto importante si se considera que la obesidad es un problema de salud pública en Latinoamérica¹⁴, en especial en naciones como México, segundo país con mayor obesidad en la población adulta en el mundo y el cuarto en la población pediátrica detrás de Grecia, EE.UU. e Italia¹⁵. El 70% de la población de 30 a 60 años tiene sobrepeso y el 32% de los niños sobrepeso u obesidad^{15,16}. En consecuencia, el conocimiento de la relación de la microbiota intestinal con el eje intestino-cerebro podría modificar de manera significativa el tratamiento de la obesidad. En su artículo, San Miguel revisa el conocimiento actual de los estudios de investigación que describen la relación de la microbiota intestinal con las hormonas reguladoras del apetito y saciedad, como colecistocinina (CCK), péptido similar

a glucagón tipo 1 (GLP-1), péptido YY (PYY), amilina y grelina¹⁷. Por ejemplo, la CCK liberada en las células L del intestino en respuesta a grasas y proteínas, y cuyo principal efecto es la estimulación de la saciedad, desciende en animales gnotobióticos. San Miguel explica cómo la señalización de la microbiota intestinal puede interactuar en la obesidad de manera indirecta con el sistema nervioso central a través de patrones moleculares relacionados con microbios, por ejemplo LPS, lipopéptidos y flagelina, que activan al sistema inmunitario y a la neuroinflamación en el hipotálamo (donde se localizan los principales centros reguladores del apetito), lo que induce resistencia a la señalización de saciedad mediada por insulina, GLP-1 y leptina¹⁷. En suma, éste es un campo muy interesante de la neurogastroenterología que ha producido mucha investigación y es previsible que en el futuro se describa la forma en que la modulación de la microbiota intestinal ejerce un efecto sobre el eje intestino-cerebro y por ende en el tratamiento de un problema de salud pública, como es la obesidad y el sobrepeso.

El tercer artículo de este número se refiere al uso del ultrasonido endoanal de 360° en la evaluación de la incontinencia fecal (IF)¹⁸. Este trastorno funcional tiene una notable prevalencia en la población, pese a lo cual hablar de él suscita reticencia y por tanto demora en la atención médica¹⁹⁻²². Por ejemplo, en un estudio poblacional nacional de EE.UU. en más de 71,000 sujetos, 14% refirió incontinencia alguna vez en su vida y 33% durante los siete días previos²³. De forma interesante, los factores de riesgo para este último incluyeron mayor edad, sexo masculino y etnicidad hispana²³. Sin embargo, existen

pocos datos sobre la prevalencia de este trastorno en este medio. Por ejemplo, una encuesta de salud en Brasil notificó una prevalencia del 11.7%, 8.3% en hombre y 13.2% en mujeres²⁴. En Chile, en pacientes que acudieron a consulta en un centro de salud, se observó una prevalencia de incontinencia fecal general del 2.7% (2.2% a líquidos y 1.3% a sólidos, además de 20.5% a gases²⁵). En México, con base en los criterios de Roma II en voluntarios de una universidad, se registró una prevalencia del 7.1% (IC 95%, 4.6-10.5%) y fue más frecuente en mujeres que en hombres (7.4 vs. 6.4%, respectivamente)²⁶. Unos años después, mediante los mismos criterios de Roma II en una población abierta, se halló una prevalencia global del 4.6% (IC 95%, 2.9-6.8%), pero sin alcanzar diferencias significativas entre mujeres y hombres²⁷.

De acuerdo con los más recientes criterios de Roma IV, la IF es un trastorno funcional que requiere la presencia del paso no controlado y recurrente de materia fecal en un individuo con una edad de desarrollo de al menos cuatro años. (El criterio debe estar presente en los últimos tres meses y para estudios de investigación se debe considerar el inicio de los síntomas al menos seis meses antes con dos a cuatro episodios de IF a lo largo de cuatro semanas)²⁸. No obstante, los algoritmos diagnósticos de Roma IV recomiendan que, si no hay mejoría con loperamida, agentes formadores de bolo, programa de evacuaciones por horario y aditamentos protectores, se requieren estudios diagnósticos adicionales como la manometría anorrectal y los estudios de imagen, en particular resonancia magnética (RM) o ultrasonido endoanal (USEA), para dirigir el tratamiento²⁹. Si bien la RM es congruente, el USEA tiene mayor disponibilidad

y quizá es mejor para visualizar el esfínter anal interno en comparación con la RM que es superior para el esfínter anal externo y el músculo puborrectal, evaluar un esfínter patuloso y la dinámica del piso pélvico^{30,31}. Barois, una experta de muchos años en la evaluación ultrasonográfica del esfínter anal, ha revisado la utilidad de esta técnica diagnóstica en la valoración de la IF, la metodología del USEA de 360° en la valoración del esfínter anal, su anatomía y las lesiones más frecuentes del esfínter anal relacionado con IF¹⁸. El artículo está ilustrado con ejemplos de USEA en el esfínter anal y las diversas alteraciones que producen IF, y cada uno de esos ejemplos se representa con un diagrama para complementar dichas imágenes. Estas ilustraciones son extraordinarias y son una verdadera aportación que permiten al lector entender lo observado en las imágenes ultrasonográficas, de tal modo que no sólo sirven como actualización en el tema sino como un artículo de consulta para comprender los resultados de los pacientes en la práctica clínica diaria.

Por último, en este número Langshaw revisa un importante problema en gastroenterología pediátrica. Los pacientes con diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) consultan con frecuencia por síntomas que semejan una exacerbación de la misma enfermedad subyacente, cuando en realidad se trata de síntomas de SII o algún otro trastorno doloroso funcional gastrointestinal. La superposición de un trastorno funcional doloroso abdominal o SII se ha informado hasta en 1 de 4 niños y adolescentes que consultan por EII³². La importancia de esta sobreposición ha llevado a los Comités de Roma a tratar incluso este hecho en los criterios pediátricos de Roma IV³³. A pesar de ello,

los estudios de la frecuencia de esta superposición han demostrado que es menor en pacientes pediátricos. Esto ha llevado a algunos investigadores a estudiar la microbiota en EII y SII en niños y adultos, en búsqueda de características modificables de la microbiota que puedan ayudar a descifrar relaciones fenotípicas-genotípicas³⁴ que expliquen la transición de estos trastornos de la edad pediátrica a la edad adulta³⁵. El estudio de la disbiosis puede representar una nueva alternativa que ayude a prevenir o retardar la enfermedad, y modificar su evolución natural y el paradigma actual en el cual la aparición de síntomas graves lleva a buscar consulta médica y tratamiento, esto es, a un modelo de medicina preventiva que puede ser más efectivo en términos del costo, además de evitar el sufrimiento del paciente³⁴.

De esta manera concluye el año 2019, tercer año de *Neurogastrolatam Rev* y el 2020 aparecerá con optimismo y nuevos artículos para los lectores a quienes agradecemos su lealtad. De igual modo, merecen agradecimiento los autores que han contribuido con su trabajo, todo el equipo editorial de Permanyer y la Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología (SLNG) y, desde luego, los patrocinadores, sin cuyo apoyo esta revista no sería posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furuzawa-Carballeda J, Coss-Adame E, Valdovinos MA, Aguilar-León D, Torres-Villalobos G. Infectious agents as potential trigger for autoimmunity in achalasia. *Neurogastrolatam Rev*. 2019;3.
2. Romero-Hernández F, Furuzawa-Carballeda J, Hernández-Molina G, Alejandro-Medrano E, Núñez-Álvarez CA, Fernández-Ramírez DF, et al. Autoimmune comorbidity in achalasia patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:203-208.
3. Furuzawa-Carballeda J, Aguilar-León D, Gamboa-Domínguez A, Valdovinos MA, Núñez-Álvarez C, Martín-del Campo LA, et al. Achalasia-

- an autoimmune inflammatory disease: a cross-sectional study. *J Immunol Res.* 2015;2015:729217.
4. Furuzawa-Carballeda J, Boon L, Torres-Villalobos G, Romero-Hernández F, Ugarte-Berzal E, Martens E, et al. Gelatinase B/Matrix metalloproteinase-9 as innate immune effector molecule in achalasia. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9:208.
 5. Furuzawa-Carballeda J, Torres-Landa S, Valdovinos MA, Coss-Adame E, Martín Del Campo LA, Torres-Villalobos G. New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. *World J Gastroenterol.* 2016;22:7892-907.
 6. Sodikoff JB, Lo AA, Shetuni BB, Kahrilas PJ, Yang GY, Pandolfino JE. Histopathologic patterns among achalasia subtypes. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:139-45.
 7. Furuzawa-Carballeda J, Zuniga J, Hernández-Zaragoza DI, Barquera R, Marques-García E, Jiménez-Álvarez L, et al. An original Eurasian haplotype, HLA-DRB1*14:54-DQB1*05:03, influences the susceptibility to idiopathic achalasia. *PLoS One.* 2018;13:e0201676.
 8. Gockel I, Becker J, Wouters MM, Niebisch S, Gockel HR, Hess T, et al. Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet.* 2014;46:901-4.
 9. de la Concha EG, Fernández-Arquero M, Conejero L, Lazaro F, Mendoza JL, Sevilla MC, et al. Presence of a protective allele for achalasia on the central region of the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens.* 2000;56:149-53.
 10. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6:133-148.
 11. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:322-332.
 12. Camilleri M, Grudell AB. Appetite and obesity: a gastroenterologist's perspective. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:333-41.
 13. Roland BC, Lee D, Miller LS, Vegesna A, Yolken R, Severance E, et al. Obesity increases the risk of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30.
 14. Panorama of Food and Nutrition Security in Latin America and the Caribbean, 2016.
 15. Davila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Barrera-Cruz A. Obesity in Mexico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53:240-9.
 16. Pérez-Herrera A, Cruz-López M. Situación actual de la obesidad infantil en México. *Nutr Hosp.* 2019;36:463-9.
 17. San Miguel PC. The brain-gut-microbiome axis modulation of food intake in health and in obesity: links beyond the 16S rRNA. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;3.
 18. Barois V. The role of 360° ultrasound in anal incontinence. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;3.
 19. Norton C. Nurses, bowel continence, stigma, and taboos. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2004;31:85-94.
 20. Wilson M. Living with faecal incontinence: a 10-year follow-up study. *Br J Nurs.* 2015;24:268, 270-4.
 21. Pearce L. Time to break the continence taboo. *Nurs Stand.* 2016;30:24-5.
 22. Timmermans SL. Eliciting help-seeking behaviors in patients with fecal incontinence: supporting timely access to treatment. *Home Healthc Now.* 2016;34:424-33.
 23. Menees SB, Almario CV, Spiegel BMR. Prevalence of and factors associated with fecal incontinence: results from a population-based survey. *Gastroenterology* 2018;154:1672-1681 e3.
 24. Tamanini JT, de Jesus FA, Castro RA, Ferreira Sartori MG, Castello Girão MJ, Dos Santos JL, et al. The prevalence of fecal incontinence and associated risk factors in older adults participating in the SABE study. *NeuroUrol Urodyn.* 2016;35:959-964.
 25. Zárate AJ, López-Köstner F, Vergara F, Badilla N, Viviani P. Prevalence of fecal incontinence in health centers and nursing home residents. *Rev Med Chil.* 2008;136:867-72.
 26. Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, Gutiérrez-Reyes G, Gutiérrez-Ruiz MC, Robles-Díaz G, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis.* 2006;24:342-7.
 27. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, Montiel-Jarquín A, Méndez-Martínez S, Schmulson M. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:606174.
 28. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 2016 [Epub ahead of print].
 29. Drossman DASE, Chang L, Chey WD, Kellow J, Track J, Whitehead WE. Rome IV: diagnostic algorithms for common GI symptoms: BW&A Books, Inc., 2016.
 30. Prichard D, Harvey DM, Fletcher JG, Zinsmeister AR, Bharucha AE. Relationship among anal sphincter injury, patulous anal canal, and anal pressures in patients with anorectal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1793-1800 e1.
 31. Cazemier M, Terra MP, Stoker J, de Lange-de Klerk ES, Boeckxstaens GE, Mulder CJ, et al. Atrophy and defects detection of the external anal sphincter: comparison between three-dimensional anal endosonography and endoanal magnetic resonance imaging. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:20-7.
 32. Watson KL Jr, Kim SC, Boyle BM, Saps M. Prevalence and impact of functional abdominal pain disorders in children with inflammatory bowel diseases (IBD-FAPD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:212-217.
 33. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology* 2016.
 34. Putignani L, Del Chierico F, Vernocchi P, Cicala M, Cucchiara S, Dallapiccola B, et al. Gut microbiota dysbiosis as risk and premorbid factors of ibd and ibs along the childhood-adulthood transition. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:487-504.
 35. Schmulson M, Spas M. Irritable bowel syndrome: from young to older age. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;2:1-16.