Esófago hipercontráctil, activación inmunitaria sistémica en dispepsia funcional, malabsorción de ácidos biliares en diarreas funcionales y tratamiento del estreñimiento en pediatría

Hypercontractile esophagus, systemic immune activation in functional dyspepsia, bile acid malabsorption in functional diarrhea and constipation treatment in pediatrics

Max J. Schmulson¹ y Miguel Saps²

¹Profesor Titular de Medicina, Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)-Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital General de México, Ciudad de México, Méx.; ²Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Miami-Miller School of Medicine, Miami, Fla.

En el primer número del 2021 de *Neurogastro Latam Rev* se publican cuatro artículos que tratan del esófago en martillo neumático, la activación inmunitaria sistémica en dispepsia funcional, la malabsorción de ácidos biliares (MAAB) en diarrea funcional y por síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D) y, finalmente, del tratamiento del estreñimiento crónico en pediatría.

El primer artículo, por Achem y Vázquez-Elizondo, es una revisión práctica sobre el esófago en martillo neumático (*Jackhammer*), ahora denominado esófago hipercontráctil (EH)¹ por la nueva clasificación de Chicago 4.0 para los trastornos motores esofágicos, de acuerdo con las métricas de la manometría esofágica de alta

resolución (HRM)². Este es un trastorno motor cuyo diagnóstico es derivado del avance tecnológico de la HRM, definido como contracciones vigorosas, con amplitud mayores o iguales a 8,000 mmHg/s/cm en al menos el 20% de las degluciones, una métrica de la HRM; y caracterizado clínicamente por dolor torácico y/o disfagia². Son interesantes los datos epidemiológicos latinoamericanos reportados por Achem y Vázquez-Elizondo sobre el EH: desde el 0.42% en un estudio de Bogotá-Colombia, hasta el 9% en el norte de México, en pacientes referidos a HRM del esófago^{3,4}. Estas estadísticas son diferentes al 2-4% encontrado a nivel global en la revisión de Achem y Vázquez-Elizondo, lo que sugiere variaciones geográficas¹. Debido a lo inespecífico de los

*Correspondence to:

*Max J. Schmulson

E-mail: maxjulio@prodigy.net.mx

NeuroGastroLatam Rev. 2021;5:1-5

Recibido: 15-05-2021

Aceptado: 18-05-2021

DOI: 10.24875/NGL.M21000019

síntomas, disfagia, dolor torácico y síntomas de reflujo, estos pacientes requieren una valoración completa para descartar causas orgánicas antes de llegar a la HRM y diagnosticar el EH, incluso la presencia de obstrucción del esfínter esofágico inferior que puede desencadenar esófago hipercontráctil. Se revisan los tres fenotipos de EH y la probable influencia colinérgica en este trastorno, lo cual puede tener implicaciones terapéuticas¹. De hecho, lo fundamental es la ausencia de ensayos terapéuticos controlados a pesar de que se han tratado múltiples modalidades farmacológicas, hasta la inyección de toxina botulínica, y miotomía peroral endoscópica o quirúrgica, como revisan los autores. Sin embargo, quizá en los pacientes con dolor torácico el uso de neuromoduladores sea la mejor opción, como ocurre en todos los trastornos dolorosos crónicos, pero nuevamente considerando que hasta el momento tampoco existen ensayos controlados con estos agentes^{5,6}.

El segundo artículo de este número, por Leites, Freire y Olano, nos alertan a «mirar el bosque y no solo el árbol» como una parábola para visualizar más allá de la inflamación gastroduodenal de bajo grado, y analizar los cambios de la activación inmunitaria sistémica en pacientes con dispepsia funcional⁷, tal como se ha reportado en el SII⁸⁻¹⁰. Este artículo es una verdadera aportación a la literatura, ya que constituye la primera revisión sobre estas alteraciones inmunitarias sistémicas en dispepsia funcional. La revisión sistémica solo identificó cuatro artículos originales que en los últimos 15 años han analizado la activación inmunitaria sistémica en pacientes con este trastorno gastroduodenal de la interacción intestino-cerebro⁷. Los principales hallazgos son los siguientes: a) reportes

controvertidos en cuanto a los niveles circulantes de interleucinas (IL) proinflamatorias y antiinflamatorias, desde la ausencia de diferencias entre los pacientes con dispepsia funcional y los controles, hasta un incremento de las proinflamatorias IL-6 e IL-8 y una disminución de la antiinflamatoria IL-10 en los pacientes; b) nuevamente, diversos resultados en los niveles de IL derivadas de células mononucleares periféricas en estudios con estimulación, lo cual tampoco permite llegar a una conclusión entre pacientes y controles; c) linfocitos T con marcadores de direccionamiento intestinal, lo cual apoyaría la presencia de inflamación de bajo grado en el intestino delgado, sin embargo, los resultados están basados en un solo estudio, y d) por último, pero quizá el más importante hallazgo de esta revisión, la consistente relación entre los niveles de citocinas y la gravedad de los síntomas dispépticos. Si bien este aspecto es fundamental, hay que tomarlo con cautela, ya que se basa en dos estudios únicamente¹¹, uno de ellos publicado en forma de resumen¹². Esta revisión indica que se requieren más estudios para determinar la relación entre la activación inmunitaria y la dispepsia funcional. De hecho, el grupo de autores reporta que se encuentra llevando a cabo un estudio en Uruguay, cuyos resultados preliminares, que serán presentados durante el próximo Congreso Panamericano de Gastroenterología, evidencian un aumento de las citocinas circulantes de tipo Th2, niveles incrementados de linfocitos T con direccionamiento intestinal y una correlación positiva de los niveles de IL-13 con la severidad de los síntomas en los pacientes con dispepsia funcional⁷. Este dato será definitivamente importante en el conocimiento de la activación inmunitaria sistémica en dispepsia funcional.

El tercer artículo, por Tawil, et al., es una revisión sistemática del 2010 al 2020 sobre la MAAB en diarrea funcional y SII-D¹³. El artículo revisa de manera detallada y extensa la síntesis, el metabolismo y receptores de los ácidos biliares (AB), el mecanismo de la MAAB y sus diferentes tipos, los efectos de la MAAB sobre el intestino, los mecanismos para generar los síntomas de la diarrea funcional y la diarrea asociada al SII, y el diagnóstico de la MAAB con base en las pruebas de laboratorio disponibles en la actualidad, para finalizar con el tratamiento de estas afecciones¹³. La MAAB es un aspecto fisiopatológico que ha cobrado importancia en los últimos años para explicar un subgrupo de pacientes con diarrea funcional y SII-D, ya que aproximadamente el 30% de estos últimos la presentan; y si bien solo un 6% aproximadamente de los pacientes colecistectomizados también desarrollan diarrea por MAAB, es un aspecto que tener en cuenta como diagnóstico diferencial en pacientes que consulten por diarrea¹⁴⁻¹⁶, considerando que los AB tienen un efecto estimulante de la motilidad colónica¹⁷. No obstante, un estudio más reciente demostró que más del 62% de los pacientes colecistectomizados tenía MAAB¹⁸. Estas diferencias epidemiológicas requieren ser confirmadas.

En cuanto al diagnóstico de MAAB, en los últimos años se ha avanzado en este, y el estándar de oro es la prueba de retención de selenio-75-homotaurocolato, con una sensibilidad y especificidad del 87.3 y el 93.25% respectivamente; sin embargo, presenta la limitante de que requiere de un equipo de medicina nuclear y es altamente costosa¹⁹. No solamente no está disponible en Latinoamérica, sino que se encuentra en muy pocos

centros de referencia de EE.UU. y Europa. Por ello, alternativamente, se cuenta con pruebas más accesibles como la recolección de heces de 48 horas para la determinación de AB primarios y totales, pero esta tiene una alta especificidad y una baja sensibilidad²⁰. Más recientemente se ha introducido la determinación en ayuno de la 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona (7 α C4), que es la enzima limitante de la síntesis de AB y por lo tanto se eleva cuando hay MAAB. Se recomienda actualmente como una prueba de tamizaje, pero si bien tiene una especificidad aceptable ($\approx$ 86%), también tiene una baja sensibilidad ($\approx$ 15%). Así mismo, el factor de crecimiento de fibroblastos-19, que refleja la recaptación de AB por el transportador ileal de AB y regula la síntesis hepática mediante inhibición retrógrada, también tiene una especificidad del 78% y una sensibilidad del 26%, aproximadamente²⁰. Aunque estas pruebas resultan más sencillas, aún no están disponibles en nuestra región y se requiere enviar la muestra a EE.UU. para su determinación. Más aún, en la experiencia de los editores, con frecuencia se encuentra una falta de concordancia entre los AB en heces de 48 horas y la elevación de la 7 α C4, por lo cual quizá se requiere aún solicitar las dos pruebas. Finalmente, ante la falta de disponibilidad de accesibilidad a estas pruebas, quizá la mejor es la prueba terapéutica con secuestradores de AB como la colestiramina, tal como se recomienda en el artículo de revisión¹³.

El cuarto artículo, de Aguirre-Raya, revisa la evidencia respecto al tratamiento del estreñimiento funcional en pediatría. El estreñimiento funcional es una de las causas más comunes de consulta en gastroenterología infantil²¹ y uno de los trastornos más

frecuentes en niños en general²². Aproximadamente uno de cada diez niños sufre de estreñimiento²³. Los niños aquejados de estreñimiento tienen peor calidad de vida que sus pares, especialmente cuando se acompaña de incontinencia²⁴. La exhaustiva revisión de Aguirre-Raya, et al. cubre los criterios diagnósticos de Roma IV, incluyendo los cambios temporales y la inclusión del criterio de entrenamiento que se agregó en esta versión de Roma, así como tratamientos dietéticos y farmacológicos. Vale la pena recordar que a pesar de los nuevos tratamientos que se han agregado al armamento terapéutico, un porcentaje importante de niños sufren de estreñimiento incluso luego de tratamiento extenso en manos de expertos. Estos niños son caracterizados como estreñimiento intratable²⁵. En ellos es frecuente el uso de medicaciones tales como la prucaloprida, la linaclotida y la lubiprostona, que han mostrado eficacia en adultos, pero no en niños²⁶. Probablemente las diferencias en los resultados del uso de los mismos medicamentos en niños en comparación con los adultos se deban a diferencias en los aspectos fisiopatológicos subyacentes del estreñimiento entre ambos grupos^{27,28}. Este hecho resalta la importancia de no extrapolar las conclusiones de ensayos clínicos en adultos a pediatría y la de realizar estudios focalizados en niños y adolescentes. Centros terciarios de EE.UU. y Europa y unos pocos en Latinoamérica realizan estudios de motilidad a estos niños. La generalización de estos estudios en Latinoamérica tiene el potencial de mejorar el pronóstico de este grupo de niños. Actualmente, la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica está revisando el estado de la motilidad en Latinoamérica y el resultado de este análisis

será publicado en nuestra revista. Un estudio recientemente realizado en Colombia, y que será próximamente presentado en forma oral durante la próxima Semana de Enfermedades Digestivas de la Asociación Americana de Gastroenterología, muestra el potencial de estudios novedosos como el uso de estimulación eléctrica transcutánea en niños con estreñimiento tanto en centros clínicos como a domicilio. Con esto sería posible llegar a más niños con tratamientos económicos y que no requieren acudir al consultorio. Este y otros estudios promisorios realizados en Latinoamérica hablan de las grandes posibilidades de la investigación en trastornos del eje intestino-cerebro en nuestra región.

Por último, con beneplácito anunciamos que a partir de mayo de este año, la revista *Neurogastro Latam Rev* ha sido aceptada e incluida en el *Directory of Open Access Journals* (<https://doaj.org/>), principal base de datos de revistas científica con revisión por pares de acceso abierto (https://doaj.org/search/journals?ref=homepage-box&source=%7B%22query%22%3A%7B%22query_string%22%3A%7B%22query%22%3A%22Neurogastro%20Latam%20Reviews%22%2C%22default_operator%22%3A%22AND%22%7D%7D%7D). Esto permitirá definitivamente aumentar la visibilidad de nuestra revista y un acceso más extenso y global a sus contenidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Achem SR, Vázquez- Elizondo G. Hypercontractile esophagus: A practical review. *NeuroGastroLatam Rev*. 2021;5(1):6-15.
2. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(©). *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14058.
3. Hani A, Zuluaga C, Costa V, Leguizamo AM, Puentes G, Ardila AF, et al. Jackhammer esophagus: Prevalence and demographic, clinical, and manometric characteristics. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85:421-7.

4. Vázquez-Elizondo G, Hernández-González LE, Achem SR. High-resolution esophageal manometry in a Mexican population: diagnostic outcome. *Dis Esophagus*. 2018;31(6).
5. Fass R, Shibli F, Tawil J. Diagnosis and management of functional chest pain in the Rome IV era. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25:487-98.
6. Achem SR, Vázquez-Elizondo G, Fass R. Jackhammer esophagus: Current concepts and dilemmas. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:369-79.
7. Leites M, Freire T, Olano C. Mirando el bosque y no solo el árbol: activación inmune a nivel sistémico en pacientes con dispepsia funcional. *NeuroGastroLatam Rev*. 2021;5(1):16-26.
8. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132:913-20.
9. Rodríguez-Fandino O, Hernández-Ruiz J, López-Vidal Y, Charúa L, Bandeh-Moghaddam H, Minzoni A, 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.
10. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan DP, Chang L, Öhman L, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1036-48.
11. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Gururatsakul M, Pilkington KR, Brierley SM, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1089-98.
12. Cheung CK, Lan L, Chan Y, et al. Alterations of interleukin families and decreased serum monocyte chemo-attractant protein 1 (MCP-1) in patients with functional dyspepsia (FD). *Gastroenterology*. 2015;148:S-890:Tu1433.
13. Tawil J, Vaca F, Schmulson M. Rol de los ácidos biliares en la diarrea crónica funcional y en el síndrome de intestino irritable con diarrea. Una revisión de la literatura. *NeuroGastroLatam Rev*. 2021;55(1):27-46.
14. Gracie DJ, Kane JS, Mumtaz S, Scarsbrook AF, Chowdhury FU, Ford AC. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:983-e538.
15. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijayvargiya P, Acosta A, Nelson AD, et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2016;65:1951-9.
16. Farahmandfar MR, Chabok M, Alade M, Bouhelal A, Patel B. Post cholecystectomy diarrhoea-A systematic review. *Surg Sci*. 2012;3:332-8.
17. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Intestinal absorption of bile acids in health and disease. *Compr Physiol*. 2019;10:21-56.
18. Farrugia A, Attard JA, Hanmer S, Bullock S, McKay S, Al-Azzawi M, et al. Rates of bile acid diarrhoea after cholecystectomy: A multicentre audit. *World J Surg*. 2021 May 12. doi: 10.1007/s00268-021-06147-8. Online ahead of print.
19. Lyutakov I, Ursini F, Penchev P, Caio G, Carroccio A, Volta U, et al. Methods for diagnosing bile acid malabsorption: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:185.
20. Camilleri M, Vijayvargiya P. The role of bile acids in chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1596-603.
21. Malowitz S, Green M, Karpinski, Rosenberg A, Hyman PE. Age of onset of functional constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:600-2.
22. Saps M, Moreno-Gómez JE, Ramírez-Hernández CR, Rosen JM, Velasco-Benítez CA. A nationwide study on the prevalence of functional gastrointestinal disorders in school-children. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74:407-12.
23. Saps M, Velasco-Benítez CA, Langshaw AH, Ramírez-Hernández CR. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: Comparison between Rome III and Rome IV criteria. *J Pediatr*. 2018;199:212-6.
24. Bongers MEJ, van Dijk M, Benninga MA, Grootenhuis MA. Health related quality of life in children with constipation-associated fecal incontinence. *J Pediatr*. 2009;154(5):749-53.
25. Kuizenga-Wessel S, Koppen IJN, Zwager LW, Di Lorenzo C, de Jong JR, Benninga MA. Surgical management of children with intractable functional constipation; experience of a single tertiary children's hospital. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(5).
26. Diederer K, Mugie SM, Benninga MA. Efficacy and safety of prucalopride in adults and children with chronic constipation. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:407-16.
27. Koppen IJN, Saps M, Lavigne JV, Nurko S, Taminiau JAJM, Di Lorenzo C, et al. Recommendations for pharmacological clinical trials in children with functional constipation: The Rome foundation pediatric subcommittee on clinical trials. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13294.
28. Nurko S, Saps M. Treating constipation with prucalopride: one size does not fit all. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1214-6.