

DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA

MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO

**RELACIÓN DE SÍNTOMAS DE ESTRÉS, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN CON
PATOLOGÍAS GASTROINTESTINALES**

PRESENTADO POR:

LAURA MERCEDES BETANCOURT MERCADO

ANA MARÍA BRITTO DUSSÁN

LUIS FERNANDO CARBONELL SOLANO

ASESOR METODOLÓGICO: DR. JORGE LUIS ACOSTA REYES

ASESOR CIENTÍFICO: DR. FABIAN LORA ACUÑA

BARRANQUILLA, COLOMBIA

Fecha 01/06/2020

PÁGINA DE ACEPTACIÓN

Asesor Científico: Dr. Fabián Lora Acuña

Firma:

Asesor Metodológico: Dr. Jorge Luis Acosta Reyes

Firma:

Jurado:

Firma:

DEDICATORIA

Inicialmente, queremos darle gracias a Dios por concedernos la sabiduría, dedicación y entrega para poder realizar este proyecto.

A nuestros padres Alberto Betancourt, Luz Dary Mercado, Ivan Britto, Julissa Dussán, Marco Carbonell e Ingrid Solano, porque han sido pieza fundamental en nuestra formación, con sus palabras de aliento y su confianza en nosotros hemos podido llegar a donde estamos, aprovechando al máximo nuestras capacidades.

Muy especialmente a Alberto Manotas y Antonio Martínez, personas claves en la ideación de la temática y quienes merecían estar como autores, pero aunque no pudieron nos brindaron todo su apoyo y buenas energías para lograrlo.

A la doctora Tania Acosta, quien nos brindó todo su apoyo al momento de adentrarnos en el mundo desconocido de las monografías, además que siempre ha estado en nuestro proceso de ser mejores investigadores.

A Silvana Betancourt, Sara Betancourt, Julia Betancourt, Lulu Betancourt y sus hijos; Marqui Carbonell, Isabella Carbonell, Idalides Arrieta, Alexander Barrios y Loki Carbonell, quienes como nuestra familia siempre estuvieron ahí, creyendo en nosotros, orando por nuestro éxito y apoyándonos incansablemente durante estas semanas de mucho esfuerzo.

A Daniela Mora por ser nuestra compañera de batallas a lo largo de todo este camino.

Finalmente, a Daylith Reyes, Santiago Quintero, Jair Montenegro y Maria Patricia Bayona que siempre estuvieron interesados en nuestro trabajo y empeño y estuvieron con sus positivismo y buenos deseos acompañándonos en el proceso.

TABLA DE CONTENIDO

| | pág. |
|--|------|
| Resumen..... | 6 |
| Introducción..... | 8 |
| Capítulo I: Síndrome de Intestino Irritable | |
| 1.1 Introducción..... | 10 |
| 1.2 Etiología..... | 10 |
| 1.3 Fisiopatología..... | 12 |
| 1.4 Manifestaciones Clínicas..... | 16 |
| 1.5 Diagnóstico..... | 17 |
| 1.6 Tratamiento..... | 19 |
| Capítulo II: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico | |
| 2.1 Introducción..... | 23 |
| 2.2 Etiología..... | 24 |
| 2.3 Fisiopatología..... | 25 |
| 2.4 Manifestaciones Clínicas..... | 29 |
| 2.5 Diagnóstico..... | 32 |
| 2.6 Tratamiento..... | 39 |
| Capítulo III: Colitis Ulcerativa | |
| 3.1 Introducción..... | 46 |
| 3.2 Etiología..... | 46 |
| 3.3 Fisiopatología..... | 48 |
| 3.4 Manifestaciones Clínicas..... | 49 |
| 3.5 Diagnóstico..... | 52 |
| 3.6 Tratamiento..... | 53 |
| Capítulo IV: Enfermedad de Crohn | |
| 4.1 Introducción..... | 60 |

| | |
|---|-----|
| 4.2 Etiología..... | 60 |
| 4.3 Fisiopatología..... | 61 |
| 4.4 Manifestaciones Clínica..... | 62 |
| 4.5 Diagnóstico..... | 67 |
| 4.6 Tratamiento..... | 69 |
| Capítulo V: Úlcera Péptica | |
| 5.1 Introducción..... | 75 |
| 5.2 Etiología..... | 76 |
| 5.3 Fisiopatología..... | 79 |
| 5.4 Manifestaciones Clínicas..... | 81 |
| 5.5 Diagnóstico..... | 83 |
| 5.6 Tratamiento..... | 85 |
| Capítulo VI: Correlación con trastornos de Estrés, Ansiedad y Depresión | 88 |
| Conclusiones..... | 100 |
| Recomendaciones..... | 102 |
| Referencias bibliográficas..... | 103 |

LISTA DE TABLAS

| | Pág. |
|--|------|
| Tabla 1: Clasificación de Savary-Miller para erosiones causadas por ERGE | 33 |
| Tabla 2: Clasificación de Los Ángeles para lesiones causadas por ERGE ... | 33 |
| Tabla 3: Clasificación de Hill para la endoscopia en ERGE..... | 34 |
| Tabla 4: Criterios de pHmetría para clasificar la ERGE | 37 |
| Tabla 5: Clasificación de Montreal para colitis ulcerativa | 50 |
| Tabla 6: Clasificación de Montreal para enfermedad de Crohn..... | 64 |
| Tabla 7: Índice de Harvey-Bradshaw para actividad de la enfermedad de Crohn..... | 65 |
| Tabla 8: Dosis de tratamientos para ulcera péptica..... | 86 |

RESUMEN

La relación entre las enfermedades gastrointestinales crónicas y los trastornos psiquiátricos es de suma importancia debido a la alta prevalencia mundial de estas condiciones, y su impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes que padecen de ellas. En esta monografía se reconocen las características principales -etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento- de algunas de las patologías del tracto gastrointestinal con mayor impacto en la vida del individuo y una relación más estrecha a los trastornos de estrés, ansiedad y depresión. Por lo tanto, el objetivo es resaltar los mecanismos que explican la asociación entre los trastornos psiquiátricos y las enfermedades gastrointestinales crónicas.

El síndrome de intestino irritable es una patología gastrointestinal funcional que se caracteriza por dolor abdominal recurrente con irregularidades en el hábito intestinal e inconsistencia de las heces, en ausencia de una causa orgánica; su diagnóstico es clínico implementando los criterios de Roma IV, y al ser un trastorno heterogéneo y multifactorial, su tratamiento consiste tanto de medidas farmacológicas como no farmacológicas. En la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el paso del contenido gástrico hacia el esófago genera principalmente un cuadro clínico de pirosis y regurgitación, con lesiones características que permiten el diagnóstico por endoscopia. La colitis ulcerativa, una de las enfermedades gastrointestinales inflamatorias, se caracteriza por la inflamación de la mucosa del colon y el recto, con su síntoma más predominante siendo las heces sanguinolentas; su diagnóstico es predominantemente clínico y el tratamiento se basa en el control de la sintomatología con una disminución en el número de remisiones.

La enfermedad de Crohn, otra de las enfermedades inflamatorias, es una inflamación granulomatosa asimétrica del tracto gastrointestinal, que se manifiesta con un cuadro clínico de dolor abdominal y diarrea; su diagnóstico se basa en la identificación de los síntomas, y su principal enfoque terapéutico es la inmunomodulación. Y, por último, la úlcera péptica, causada por la secreción de ácido clorhídrico a tejido gastrointestinal expuesto, es una patología que cursa con lesiones histopatológicas que permiten su

diagnóstico por endoscopia, y su posterior manejo farmacológico o incluso quirúrgico. El estrés, la ansiedad y la depresión se relacionan bidireccionalmente con estas enfermedades por su influencia en el eje intestino-cerebro, la alteración de la microbiota, sus efectos proinflamatorios, y cambios en la fisiología del intestino; estos procesos generan exacerbaciones de la sintomatología en los pacientes con estas comorbilidades, debido a que contribuyen en la fisiopatología y etiología de estos trastornos.

Por lo tanto, es trascendental implementar un tratamiento integral, incluyendo enfoques como la psicoterapia y el uso de antidepresivos para el manejo de este grupo de patologías gastrointestinales crónicas, para poder conseguir una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras claves:

Estrés, ansiedad, depresión, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera péptica.

INTRODUCCIÓN

Debido al ritmo de vida acelerado y cargado que llevan los seres humanos es común que desarrollen ciertas patologías que limitan su respuesta a las situaciones que se viven en el día a día; como lo son el estrés, la depresión o la ansiedad, de hecho, actualmente aproximadamente 260 millones de personas sufren de esta última y cada vez son más los casos que se diagnostican. Debido a que en el mundo, son muchas las personas con patologías sistémicas y/o crónicas y sumado a lo dicho anteriormente, se pone en consideración si la presencia de un trastorno psiquiátrico contribuye a la perpetuación de un ciclo vicioso en donde una persona con determinada patología sistémica o crónica puede llegar a tener síntomas de ansiedad, estrés o depresión generada por su condición principal o ser traducidos como una exacerbación de su enfermedad de base; o si por el contrario, pueden haber casos donde un paciente originalmente con trastornos psiquiátricos, debido a la constante estimulación de las vías de respuestas de los diversos sistemas del cuerpo, también puedan contribuir al desarrollo y la agudización de las patologías somáticas.

En los países occidentales, los síntomas gastrointestinales son muy comunes, casi todas las personas informan que desde el inicio de su adultez han presentado alguno de estos trastornos, como Síndrome de intestino irritable, enfermedad por reflujo gastroesofágico, entre otros. Debido a esto, es muy importante que un profesional de la salud, al tratar pacientes con enfermedades crónicas, además de buscar un tratamiento adecuado, debe considerar también un manejo integral y tomar en cuenta otros aspectos, como son la presencia de factores estresores externos e internos del paciente, condiciones que impidan la correcta adherencia al tratamiento, entre otras; considerando así que tal vez, puedan ser la base fundamental al momento de la elección de un tratamiento que sea eficaz, que tome en cuenta al paciente como individuo y no como enfermo, pero sobre todo que también busque lograr un impacto en la calidad de vida del paciente, que constantemente se ve perturbada por la presencia de una enfermedad crónica.

Debido a lo anterior, se plantea como objetivo establecer la relación de síntomas de estrés, ansiedad y depresión con patologías gastrointestinales. Se realizará mediante

la búsqueda sistemática de la información en las bases de datos referenciadas, luego a lo largo de los capítulos, se evidenciarán las generalidades, fisiopatogenia, manifestaciones clínicas, el diagnóstico y tratamiento de las patologías más frecuentes de gastroenterología: como lo son el síndrome de intestino irritable, enfermedad de reflujo gastroesofágico, úlcera péptica y las enfermedades inflamatorias; posteriormente, en un capítulo se señalará toda la relación existente entre lo previamente mencionado y trastornos psiquiátricos como el estrés, la ansiedad y la depresión; para finalmente condensar toda la información concerniente con la realización de la monografía en cuestión.

CAPÍTULO I: SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

1.1 Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es una enfermedad gastrointestinal crónica y funcional; esto significa la presencia de manifestaciones clínicas en ausencia de una causa orgánica (estructurales, bioquímicas o inflamatorias) discernible o identificable. El SII está frecuentemente asociado a comorbilidades psiquiátricas como depresión y ansiedad; y a la sensibilidad visceral [1]. Los principales síntomas que caracterizan al SII son dolor abdominal recurrente, inconsistencia de las heces, irregularidades en el hábito gastrointestinal y distensión del abdomen [1] [2].

El SII es un trastorno heterogéneo, con múltiples presentaciones clínicas y distintos orígenes. Es frecuente que el 10% de los casos de SII se manifiesten después de infecciones gastrointestinales, sin importar su origen, y el cuadro clínico del SII postinfeccioso es indistinguible del que carece de un origen infeccioso [1].

La prevalencia mundial de este trastorno es de un 11%, con un ligero predominio en el sexo femenino, y con unas tasas del 5-10% en la mayoría de países europeos, Estados Unidos y China [1]. Representa una de las patologías gastrointestinales más frecuentemente diagnosticadas, por lo cual supone aproximadamente el 28% de las derivaciones al gastroenterólogo [3]. Al ser una entidad clínica asociada a varios trastornos, más del 20% de los pacientes con SII padecen de otras patologías gastrointestinales funcionales como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), diarrea, entre otros. También está relacionado con patologías no gastrointestinales o comorbilidades somáticas como migraña, síndromes del dolor, disfunciones del sistema nervioso autónomo y principalmente, a trastornos psiquiátricos [1].

1.2 Etiología

La etiología del síndrome de intestino irritable es desconocida, sin embargo, se cree que es multifactorial, en la cual intervienen y coexisten distintos factores de riesgo relacionados con este complejo síndrome:

- Genéticos: en la actualidad, no se ha elucidado si la importancia del ambiente familiar es secundaria a factores del entorno o factores genéticos propiamente dichos, ya que se ha evidenciado un antecedente de SII en familiares de primer grado en el 33-42% de los pacientes [3]. Además, entre la diversidad de estos estudios que investigan alteraciones genéticas en pacientes con SII, la predominancia de las alteraciones serotoninérgicas es evidente. Por lo tanto, alteraciones en su transporte, como polimorfismos en el gen SLC6A4 – codificador de la proteína transportadora de serotonina SERT- están asociados a mayor incidencia de SII [4].
- Inmunológicos: alteración en la función inmune del sistema gastrointestinal, antecedentes de infecciones entéricas previas y disbiosis intestinal [3] [5]. La evidencia demuestra que infecciones gastrointestinales previas son el principal desencadenante de SII [6].
- Ambientales: el rol de los alimentos y la dieta no ha sido esclarecido hasta el momento, pero muchos estudios evalúan la posibilidad del papel que juegan las intolerancias alimentarias en la fisiopatología de esta enfermedad [3].
- Psicológicos: aproximadamente un 50% de las personas afectadas por el SII padecen de otras condiciones psicosociales, como depresión, ansiedad, historia de abuso infantil, e incluso, se ha visto mayor incidencia de esta compleja enfermedad en estudiantes de medicina [3].
- Fisiológicos: alteraciones en la secreción o motilidad intestinal secundario a estímulos serotoninérgicos -comida, estrés, distensión-, hipersensibilidad intestinal, incremento en la permeabilidad del intestino, alteraciones en el sistema nervioso autónomo y la desregulación del eje intestino-cerebro [3].

También es importante tener bajo consideración, los múltiples factores de riesgo para padecer de SII:

- Personales: sexo femenino y edad >50 años. [1]
- Psicológicos: trastornos de ansiedad, depresión o somatización, antecedente de abuso físico o sexual, eventos estresantes, etc. [1]

- Somáticos: infecciones gastrointestinales, uso de antibióticos, obesidad abdominal, entre otros. [1]
- Sociales: historia familiar de abuso de sustancias o de enfermedad mental, estado socioeconómico y civil, condiciones de trabajo, y muchos más. [1]

1.3 Fisiopatología

La fisiopatología del SII no se entiende por completo, por lo cual muchos mecanismos se han propuesto para explicar este proceso, incluyendo hiperalgesia visceral, hiperpermeabilidad intestinal, disbiosis intestinal, estrés psicosocial, intolerancia alimentaria, malabsorción de ácidos biliares, fermentación bacteriana en el colon, e inflamación intestinal de bajo grado. El rol de cada uno de estos factores varía de un paciente a otro, por lo cual el enfoque de esta patología es biopsicosocial [4]. La primera hipótesis sugería que por la alta prevalencia de trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión en estos pacientes, en comparación a la población sana, y también de trastornos de la somatización, el SII era un trastorno psicossomático. A su vez, se ha demostrado que eventos o episodios traumáticos en la infancia y situaciones socioeconómicas adversas influyen en el desarrollo del SII en la población adulta [2].

La motilidad intestinal alterada es otra de las causas propuestas. Se han evidenciado alteraciones electrofisiológicas y manométricas en el colon de pacientes con SII, frecuentemente postprandial o posterior a situaciones estresantes. A pesar de que principalmente se afecta el intestino grueso, el SII también se ha visto asociado a motilidad disfuncional del intestino delgado, estómago y esófago. No obstante, estos cambios en la función motora del tracto gastrointestinal no son patognomónicas del SII, y se presentan de distintas formas dependiendo del subtipo clínico del individuo. También se han reportado casos de alteraciones en el tránsito intestinal, pero estos hallazgos no se han documentado en todos los casos de dismotilidad, sugiriendo que puede ser una de las causas de SII [2].

Uno de los principales causantes de respuestas inmunitarias en el tracto gastrointestinal, es la ingesta de alimentos. En condiciones fisiológicas, un sistema complejo de mecanismos permite la absorción de nutrientes y la expulsión de

desechos. Sin embargo, en casos de intolerancia alimentaria, se han visto efectos inmunitarios adversos causantes de síntomas. Entre los alimentos más estudiados, el trigo es uno de los principales, debido a la capacidad inmunogénica del gluten, una de sus proteínas; este no es completamente digerible, por lo cual sus residuos pueden iniciar una reacción inmune innata con producción de citoquinas proinflamatorias, y un posterior daño en la función de barrera, y en la contractilidad de la musculatura lisa en el intestino [6].

Estudios con modelos animales han mostrado alteraciones en las funciones motoras y sensoriales del tracto gastrointestinal por la inflamación de la mucosa intestinal [2]. Esta respuesta inflamatoria dentro del lumen intestinal ocurre por el rol esencial del intestino, incluyendo sus capas más profundas (los nervios y músculos). Los resultados de biopsias contenían un mayor número de neutrófilos y mastocitos en la mucosa colónica. Además, un mayor número de linfocitos rectales, la alteración en las células enteroendocrinas de la mucosa, y la permeabilidad intestinal son algunos de los hallazgos encontrados en pacientes con SII postinfeccioso [2]. Incluso estudios recientes han demostrado que los cambios inmunológicos no se limitan al intestino, sino también a nivel sistémico, como mayores citoquinas inflamatorias circulantes, activación de linfocitos T y mastocitos, etc. [1] [2] Se dice que los mastocitos son las células con el rol más importante en la disfunción inmunológica del epitelio intestinal; son activados por diversos estímulos -psicológicos por el CRF, mediados por IgE, o por sustancias como histamina y lipopolisacárido-, y posterior a esto, se degranulan liberando una miríada de moléculas como citoquinas, prostaglandinas, proteasas, y muchas más, que causarán efectos nocivos en su vecindad, promoviendo una mayor permeabilidad intestinal, alteración en la motilidad, e incluso hipersensibilidad visceral. A su vez, la inmunidad humoral dada por los linfocitos B, CD3+, CD8+, CD25+ y células plasmáticas, está correlacionada con una disfunción epitelial secundaria a la secreción de citoquinas proinflamatorias [4].

A su vez, las células enteroendocrinas, localizadas en la barrera epitelial desde el estómago hasta el recto, interactúan por medio de múltiples mediadores –serotonina, motilina, grelina, somatostatina, etc.- entre ellas localmente o sistémicamente

(comunicación paracrina y endocrina respectivamente), y con el sistema nervioso central, autonómico y enteral, para regular todas las funciones intestinales, posterior a estímulos en el lumen del intestino, motivo por el cuál cambios en su cantidad a lo largo del tracto gastrointestinal, contribuye al desarrollo del SII [4].

El eje intestino-cerebro, un sistema que permite la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso enteral y el sistema nervioso central, es uno de los factores principales en la explicación de cómo alteraciones con consecuencias a nivel del sistema nervioso central, como trastornos de depresión y ansiedad, pueden tener repercusiones en el sistema digestivo; y también como un “cerebro estresado” influye en las funciones del colon. Recientemente, se añadió otro participante en este complejo eje, la microbiota intestinal. Estudios han demostrado que la microbiota tiene un gran impacto en el desarrollo neurológico de diversos trastornos neuropsiquiátricos, usualmente posterior a infecciones gastrointestinales bacterianas, virales o parasitarias que causen alteraciones en esta. Los cambios que ocurren, grosso modo, la circulación sistémica de moléculas neuroactivas y un ambiente generado por las citoquinas proinflamatorias secretadas, son capaces de afectar el comportamiento, nivel de cognición, y ánimo de los pacientes [7].

Además, se ha evidenciado diferencias entre la microbiota intestinal de pacientes con SII e individuos sanos [4]. Uno de los hallazgos más significativos es el mayor porcentaje de Gammaproteobacteria como *H. parainfluenzae*, lo cual está relacionado a un incremento en la severidad y frecuencia del dolor abdominal en los pacientes. En condiciones fisiológicas, la microbiota se encarga de una multitud de funciones, como la degradación o fermentación de proteínas e hidratos de carbono, transformación de ácidos biliares, entre otros; y estos procesos generan metabolitos -principalmente ácidos grasos de cadena corta- que alterarán la función inmunológica en el intestino, causará inflamación crónica, hipersensibilidad visceral, y muchos otros mecanismos fisiopatológicos coadyuvantes en el desarrollo del SII [4]. Es importante resaltar que una de las intervenciones que permiten alterar la microbiota intestinal es la dieta, por lo cual es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de esta enfermedad [4].

De hecho, uno de los posibles causantes de la inflamación crónica del intestino es el estrés, de origen físico o psicológico. La liberación de la hormona liberadora de corticotropina y la reactivación de la inflamación entérica previa son uno de los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la relación de episodios agudos de estrés con el SII. Además, en condiciones fisiológicas, la serotonina, liberada por las células enteroendocrinas intestinales, tiene una participación activa en las funciones motoras, sensoriales y secretoras, por consiguiente, anomalías en su metabolismo están relacionadas con enfermedades funcionales como el SII [2], y a otras condiciones como depresión, ansiedad, aumento del tono simpático y disminución del tono parasimpático, elevados niveles de cortisol sérico, etc. [4]

Igualmente, el incremento en la permeabilidad intestinal principalmente regulado por diversos complejos proteicos que permiten uniones celulares, es otro de los mecanismos relevantes en la fisiopatología de esta condición. Entre estos, los que tienen más evidencia con el desarrollo de esta condición son la ocludina, claudina-1, y la zonula occludens-1. Los pacientes con SII tienen una desregulación que afecta la permeabilidad, y está dado por una menor expresión del mi-ARN de la claudina-1 y del factor represor de NF- κ B, lo cual conlleva a un aumento del mi-ARN 29, y a una hiperpermeabilidad intestinal subsecuente. Este proceso está asociado a hipersensibilidad visceral, y síntomas como dolor abdominal. [4]

Otros de los hallazgos referidos por pacientes con SII son la hipersensibilidad visceral e hiperalgesia, o sea anomalías sensoriales, que al igual que la dismotilidad, solo están presentes en un porcentaje de los pacientes con SII. Se han reportado umbrales sensoriales más bajos, correlacionados directamente con la magnitud de la sintomatología. La causa o mecanismos de la hipersensibilidad sensorial son desconocidos, pero se han propuesto la sensibilización periférica de las terminales nerviosas del intestino, un procesamiento central anómalo de las aferencias viscerales, entre otros. [2] También, la alodinia y la hiperalgesia están relacionadas a múltiples factores, como las infecciones del tracto gastrointestinal, la disbiosis, la dieta, la genética, etc. [8] Las respuestas sensoriales a diversos estímulos dañinos -químicos, mecánicos o inflamatorios- son transmitidos al sistema nervioso central por vías

ascendentes como el tracto espinotalámico y el tracto espinomesencefálico, y posteriormente, las vías inhibitorias descendentes, en conjunto con moduladores como receptores de neurotransmisores, opioides, cannabinoides, entre muchos otros, se logra la inhibición del dolor; los pacientes con SII, tienen una alteración en este complejo proceso que involucra factores biológicos, y factores psicológicos como el estrés y las emociones, motivo por el cual intervenciones terapéuticas como la hipnoterapia se dice que funcionan en el manejo del dolor [4]. Al tener un papel trascendental en el control de la hipersensibilidad visceral, el sistema nervioso central y sus complejos mecanismos es una de las nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de esta patología multifactorial [8].

1.4 Manifestaciones Clínicas

La mayoría de los pacientes con SII presentan síntomas gastrointestinales recurrentes e intermitentes, cuya evolución a lo largo del tiempo puede ser estable (30-50%), pueden mejorar (12-38%) o incluso pueden empeorar (2-18%) [3]. Entre estos, los principales son:

- Dolor abdominal: desencadenado por la ingesta de alimentos o situaciones estresantes, localizado en hemiabdomen inferior, y suele aliviarse con la defecación. Es descrito como un calambre de intensidad variable. [3]
- Irregularidad en la consistencia de las heces: pueden ser heces duras o acuosas, o puede alterarse la frecuencia, con menos de 3 deposiciones semanales o más de 3 deposiciones diarias. Estos cambios reflejan la alteración intrínseca del tránsito intestinal, y este patrón sirve para la clasificación de la enfermedad [3]. Es importante resaltar que a lo largo de la evolución del SII, los pacientes pueden cambiar de un subtipo a otro [9].
- Distensión abdominal: usualmente es postprandial, y su frecuencia e intensidad incrementa a lo largo del día. Suele mejorar durante la noche [3].
- Otros: la presencia de flatos, indigestión, náuseas, etc. [3]

Al ser una patología multifactorial, también es común la manifestación de síntomas extraintestinales. Con frecuencia, estos pacientes pueden presentar cefalea, mareos,

dolor muscular, síntomas urinarios -urgencia urinaria, sensación de vaciado incompleto, etc.-, insomnio, ansiedad y depresión, entre otros. Estas manifestaciones son más frecuentes y severas en mujeres que en hombres. También se ha visto asociación con patologías reumatológicas que cursan dolor crónico, como la fibromialgia, alteración de la articulación temporomandibular, y otros. [3]

1.5 Diagnóstico

Debido a la ausencia de un marcador biológico consistente, y al tratarse de un trastorno funcional del tracto gastrointestinal, el diagnóstico del SII es clínico, y debe contar con la exclusión de signos de alarma o bandera roja y enfermedades orgánicas compatibles con la sintomatología del paciente. [3] [10] Sin embargo, el SII no es un diagnóstico de exclusión, ya que este basta con el cumplimiento de los criterios clínicos; el motivo por el cual se ordenan otros exámenes, es por el temor de obviar una patología orgánica causante de los síntomas [10].

Los criterios diagnósticos del SII han cambiado con el paso del tiempo. En 1978, se implementaron los criterios de Manning, y luego se implementaron los criterios de Roma, que han variado con los años [1]. Su última actualización son los criterios de Roma IV, en que se define al SII como un trastorno funcional del tracto gastrointestinal, con dolor abdominal recurrente como síntoma principal, con una frecuencia de al menos 1 día a la semana por 3 meses consecutivos, acompañado de 2 o más de los siguientes síntomas:

- Asociado con la defecación
- Alteración en frecuencia de deposiciones
- Relacionado con cambios en la consistencia de las heces

Si el inicio de los síntomas comenzó por lo menos 6 meses previos al diagnóstico, se completan los criterios [3]. Tienen una alta sensibilidad y especificidad, y permiten la subclasificación del SII en:

- SII con predominio de estreñimiento: >25% de las deposiciones son de una consistencia dura, y concomitante con esfuerzo en la defecación, y posterior sensación de vaciado incompleto de las heces [3] [9].
- SII con predominio de diarrea: >25% de las deposiciones son de una consistencia acuosa, pueden tener moco, y usualmente son precedidas de urgencia e incluso incontinencia. También es posible que se presente la sensación de vaciado incompleto de las heces [3] [9].
- SII mixto: hay una alternancia constante de diarrea y estreñimiento (>25% es acuosa y >25% es dura), que puede variar en el mismo día, o en semanas. Es el patrón más frecuente [9].
- Inclasificable: la consistencia y frecuencia de las heces no es lo suficientemente anormal para ser clasificado en otro de los patrones [9].

Al examen físico, en la exploración del abdomen, puede estar presente sensibilidad o dolor moderado a la palpación del hemiabdomen inferior [9]. Siempre se recomienda realizar un tacto rectal para descartar masas, presencia de fístulas, y evaluar el tono anorrectal. Sin embargo, en general, el examen físico de estos pacientes es normal [1].

En el enfoque diagnóstico de esta patología, es importante la búsqueda de banderas rojas de otras enfermedades: pérdida de peso inexplicable (>10% en 3 meses), sangrado rectal no ocasionado por hemorroides ni fístulas, inicio de síntomas en pacientes >50 años, fiebre, dolor nocturno que levante al individuo, historia familiar de malignidad o de enfermedades inflamatorias intestinales. También, se amerita un estudio más exhaustivo para hacer diagnóstico diferencial de otras entidades clínicas cuando hay hallazgos anormales en el examen físico, o valores anormales de paraclínicos (anemia, leucocitosis, etc.), siendo las más frecuentes la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la enfermedad celíaca, cáncer colorrectal, intolerancia a la lactosa, diarrea infecciosa, entre otros [1] [3] [9].

Generalmente los paraclínicos y las imágenes no están indicadas en el diagnóstico de SII, pero en los casos de sospecha de una causa orgánica, se pueden ordenar pruebas complementarias como hemograma para evaluar anemia – y con ella, la posibilidad de

malignidad-, bioquímica sanguínea, TSH, proteína C reactiva, anticuerpos anti-transglutaminasa -para descartar enfermedad celíaca-, test de sangre oculta, calprotectina fecal -para diferenciar el SII de una patología gastrointestinal inflamatoria-, colonoscopia, radiografía simple de abdomen, etc. [5] [9]

1.6 Tratamiento

La única meta en el tratamiento del SII es el alivio de la sintomatología y la mejoría en la calidad de vida del paciente [9]. El impacto de esta condición no se limita a la vida del paciente, debido a que el SII es una de las principales causas de inasistencias laborales, y de rendimiento subóptimo en el trabajo, ocasionando costos elevados a la sociedad [6]. Una de las primeras elecciones en el tratamiento del SII es la recomendación de implementar estilos de vida saludables, incluyendo una alimentación con adecuada hidratación y sin exceso de grasas, alcohol, entre otros; y la inclusión de la actividad física en la rutina diaria del individuo. Otro pilar fundamental es la educación del paciente, no solo en los cambios mencionados previamente, pero también en la información otorgada sobre la evolución y pronóstico de la enfermedad, evitar factores agravantes como algunos alimentos o fármacos, e intentar controlar otros como el estrés, por medio de soporte psicológico o psicoterapia [3]. Y para lograr que estas intervenciones sean implementadas por el paciente de la forma más oportuna y eficaz, se requiere de una relación médico-paciente óptima y efectiva [1].

Por el mayor grado de evidencia, la dieta que se recomienda en el SII es la reducción de oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAPs), o sea, una disminución en el consumo de trigo, manzana, cebolla, y otras frutas y verduras, porque son alimentos ricos en estos nutrientes. Los estudios demuestran un descenso de síntomas como flatulencias, dolor y distensión en los pacientes que implementan esta dieta [3], debido a que, al ser ingeridos, estos carbohidratos ejercen un efecto osmótico y la producción de gases intraluminales por medio de la fermentación [4]. También es muy útil la identificación de alimentos desencadenantes de síntomas, para asegurar su restricción en la dieta. Además de esto, el uso de probióticos es seguro, a pesar de la falta de evidencia que soporte esta intervención terapéutica [9]. Con respecto a su administración, se ha visto que esta terapia genera

un aumento en *Lactobacillus rhamnosus*, el cual está asociado a una mejor respuesta terapéutica, con disminución de la permeabilidad intestinal, ausencia del dolor abdominal, o mejoría significativa de este [4].

Con respecto al tratamiento farmacológico del SII, se recomienda su uso si posterior a las medidas generales, la sintomatología y calidad de vida del paciente no mejora. También es importante resaltar que ninguno de los fármacos utilizados ha demostrado un grado de eficacia lo suficientemente elevado para curar el SII [3]. El tratamiento va a depender del subtipo clínico de la enfermedad.

- SII con predominio de estreñimiento:
 - Fibras solubles: el psyllium, la metilcelulosa o la esterculia. Se recomiendan si el síntoma principal es la constipación, a dosis de 25-30 g diario [3] [9].
 - Laxantes: se recomienda laxantes osmóticos como el polietilenglicol 17 g diluidos en 120-240 mL diario, como primera en línea en pacientes con estreñimiento. También se utilizan los laxantes estimulantes como el bisacodilo 5-15 mg diario [3] [9].
 - Antiespasmódicos: primera línea para reducir el dolor abdominal. Usualmente su uso es postprandial, y a demanda, debido a que se ha visto una relación entre su uso crónico y el empeoramiento de la constipación. Entre los más usados, están la dicyclomina 20 mg 4 veces al día, o la hiosciamina 0.125-0.25 mg cada 4 horas [9].
 - Linaclotida: es un agente prosecretor y agonista de la guanilato ciclasa, con propiedades laxantes y antinociceptivas. Se recomienda su uso en el tratamiento de pacientes con SII que no mejoran con las medidas de primera línea, a dosis de 290 mcg diario previo a ingesta de alimentos [9].
 - Lubiprostona: es un activador de los canales de cloro gastrointestinales, que incrementa la motilidad intestinal. Su uso es para mujeres con falla en el tratamiento de primera línea, a dosis de 8 mcg 2 veces al día [9].
- SII con predominio de diarrea:
 - Antidiarreicos: la Loperamida es la primera línea para el manejo de la diarrea, usualmente se recomienda una dosis preprandial de 2-4 mg 3-4 veces al día.

Hay evidencia limitada sobre su efecto en SII. Inhibe la peristalsis y disminuye frecuencia de deposiciones [3] [9].

- Antiespasmódicos: primera línea para reducir el dolor abdominal. Provocan relajación del músculo liso, y se recomienda su uso 30 minutos antes de la ingesta de alimentos. Entre los más usados, están la dicitlomina 20 mg 4 veces al día, o la hiosciamina 0.125-0.25 mg cada 4 horas [3] [9].
- Rifaximina: antibiótico de amplio espectro de acción local en el tracto gastrointestinal. Es uno de los fármacos utilizados de segunda línea, a dosis de 550 mg diario por 14 días [9].
- Alosetron: es un antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃, indicado en pacientes femeninas con SII severo sin control de los síntomas, a dosis de 0.5 mg dos veces al día por 4 semanas [9]. Entre sus más comunes efectos adversos, están la constipación y la colitis isquémica [3].
- Eluxadolina: es una antagonista y agonista de los receptores opioides, de acción local en el tracto gastrointestinal. Se utiliza en casos de SII severo y refractario a la primera, e incluso segunda línea de tratamiento, a dosis de 100 mg dos veces al día. Sin embargo, está relacionado con dependencia psicológica [9].
- SII mixto:
 - Antiespasmódicos: primera línea para reducir el dolor abdominal. [9]
 - Rifaximina: en estos casos, se utiliza para tratar la distensión y el dolor residual [9].

En todos los subtipos de SII, los antidepresivos están recomendados como segunda línea de tratamiento [3]. Se permite el uso de antidepresivos tricíclicos -amitriptilina 10 mg todas las noches, o nortriptilina e imipramina dosis bajas de 10-25 mg- o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina -fluoxetina 20 mg diario, o sertralina, citalopram y paroxetina-, para la mejoría de la sintomatología global en el paciente. En general, los primeros son más eficaces, pero no se recomiendan en pacientes con predominio de estreñimiento, ya que exacerba esta condición; en estos casos, se recomiendan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que tienen menores efectos adversos [3] [9].

Y para finalizar, estudios recientes han demostrado beneficios en la implementación de la psicoterapia en el manejo integral del paciente con SII, mejorando el dolor, hábito intestinal y calidad de vida del paciente. Entre las terapias con más evidencia, está la terapia cognitivo-conductual, psicoterapia dinámica, interpersonal y multicomponente, hipnoterapia, etc. Incluso, se ha probado la eficacia de procedimientos de acupuntura, terapia de relajación y compuestos naturales derivados de plantas para la mejoría de los síntomas en el paciente, sin embargo, hasta el momento no se recomiendan por la falta de estudios bien diseñados que evalúen su eficacia en los pacientes con SII [3] [8] [9].

CAPÍTULO II: ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

2.1 Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) consiste en una patología en donde se da un paso del contenido gástrico hacia el esófago, en cantidades y duraciones mayores a lo que ocurre normalmente en el periodo postprandial; lo que puede llevar a la aparición de síntomas, ya sea a nivel del tracto gastrointestinal o en otros órganos. Por lo general, se denomina un trastorno benigno, no obstante, si progresa a una cicatrización patológica llamada esófago de Barret; se considera una lesión precancerosa. [11] La sintomatología se puede dividir como típica (que permite hacer un diagnóstico presuntivo): pirosis y regurgitación (Presentan una sensibilidad de 70% y especificidad de 53%) y recientemente se ha señalado al dolor torácico en esta clasificación; atípicos: disfonía, tos; y los signos de alarma: Disfagia, pérdida de peso, hemorragia de vías digestivas; estos últimos pueden llevar a complicaciones secundarias que deben ser estudiadas. [12] Según guías actuales, la ERGE se define como aquellos síntomas o complicaciones que se dan en respuesta al transporte del contenido gástrico hacia órganos como esófago, cavidad oral o los pulmones. También se considera la calificación de: No erosiva; hay síntomas, pero no erosiones al examen endoscópico y Erosiva; se presentan tanto síntomas como erosiones en la endoscopia; lo que va a determinar el correcto manejo. [13]

La ERGE, como condición crónica y recurrente, puede verse afectada por factores exógenos como alimentos, tabaco y alcohol; y factores endógenos; obesidad, estrés y hernias hiatales. También, es frecuente que al realizar la endoscopia se encuentren complicaciones como erosiones, úlceras, estenosis y esófago de Barret; en hasta el 60% de los pacientes sintomáticos. [14]

Debido a que es una patología crónica y recidivante, por lo que es difícil diferenciar aquellos pacientes con inicio reciente, de aquellos que son recurrentes. La frecuencia de aparición de síntomas es del 33%, de los cuales el 30% tiene esofagitis y el 70% requiere tratamiento para estos síntomas, lo que afecta la calidad de vida. Además, se hace una estimación de la prevalencia de esofagitis por reflujo entre un 5 y 10%; y

de estenosis secundaria un 10% de pacientes sintomáticos; de esto, el esófago de Barret se estima entre un 4,5 a 20%; donde la incidencia de adenocarcinoma es de 1:52. [15]. La prevalencia de ERGE es proporcional en los hombres y las mujeres; sin embargo, las presentaciones más graves son más frecuente en varones. Muchos pacientes con ERGE jamás no van al médico, debido a que no le dan importancia a sus síntomas, e incluso acuden cuando llevan una larga data (hasta 10 años). Donde, también se incluyen, aquellos pacientes con síntomas extraesofágicos, que con mayor razón no van a ser diagnosticados de forma correcta. [13]

Norteamérica tiene la mayor prevalencia de ERGE, mientras que, en Asia y Europa, es significativamente menor. Según un estudio del Instituto Nacional de Cáncer, se encontró que la incidencia de adenocarcinoma de esófago aumentó de 2.7% a 9%. [16] En un estudio poblacional realizado en Argentina, la frecuencia de síntomas típicos fue de 23%, de los cuales en el 11,9% presenta síntomas dos o más veces por semana, lo que hizo el diagnóstico de ERGE. [12] Otros datos que se tienen son: una prevalencia de esofagitis por reflujo del 35%, de los que el 80% fue leve o moderado y el 20% grave; también el 60% tuvo formas no erosivas y el 5% esófago de Barret. Además de esto, las variables clínicas que se asocian mayormente a un daño de la mucosa fueron síntomas de reflujo nocturno y un índice de masa corporal, indicativo de sobrepeso u obesidad. [13]

Los síntomas de ERGE son tan comunes que se encuentran aproximadamente con una frecuencia de 42% en la población adulta. Por lo tanto, considerando que es una entidad frecuente, asociada a un mayor riesgo de generar morbilidad; tiene una gran implicación de costos en hospitalizaciones y en tratamientos especializados, por lo que se considera que puede representar un problema de salud pública. [17]

2.2 Etiología

- **Helicobacter pylori:** Existen estudios que señalan que la presencia de *Helicobacter pylori* se relaciona con una disminución en la frecuencia de esofagitis; se considera que los mecanismos por los que esto se presenta pueden ser: Primero: una disminución del pH ácido del estómago debido a que la *H. pylori* produce amonio, que lo neutraliza y a su vez, disminuye el potencial

corrosivo del contenido gástrico; Segundo, la infección aumenta la gastrina sérica, que también incrementa la presión del esfínter esofágico inferior, que va a prevenir el reflujo patológico; Por último, se considera la posibilidad de que la mucosa esofágica presente una adaptación que busque generar una protección ante el contacto con amonio. En un estudio realizado por Schenk y cols, se encontró que aquellos pacientes infectados con H. pylori, presentaban síntomas menos severos y el esófago de Barret se presentaba más en los pacientes sin esta bacteria. Además, existe evidencia que señala un mejor funcionamiento de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en presencia de esta bacteria, por lo que se piensa que aumentan su eficacia. [18] A pesar de todo esto, existen datos que en el contexto de una persona con tratamiento prolongado con IBP para ERGE e infección por H. pylori existe un mayor riesgo de atrofia gástrica. [19]

- **Aumento del perímetro abdominal:** La adiposidad central tiene una gran asociación con el desarrollo de inflamación esofágica, metaplasia y neoplasia, independientemente del índice de masa corporal. También, se ha encuentra una mayor relación del desarrollo de esófago de Barret, causado por la ERGE, lo que explica la alta incidencia de adenocarcinoma de esófago en esta población. [20] Al ser metabólicamente activa, puede llevar al desarrollo de esófago de Barret y al adenocarcinoma de esófago; debido a toda la evolución de la inflamación a metaplasia y neoplasia. [13]
- **Obesidad:** Otro estudio estableció que en aquellos pacientes con un índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m² presentaban altas tasas de recurrencia de ERGE, en comparación con aquellos que no eran obesos. [21] También se caracteriza por aumentar la presión intraabdominal y predispone a la aparición de una hernia hiatal. [13]
- Acción de las hormonas sexuales durante el embarazo.
- Empleo de betabloqueantes, nitritos, calcioantagonistas, teofilina
- Utilización previa de sonda nasogástrica [11]

2.3 Fisiopatología

Para lograr un funcionamiento adecuado, el esófago va a necesitar que actúen tres zonas motoras: el esfínter esofágico superior (EES), el cuerpo y el esfínter esofágico inferior (EEI); todos serán clave para el correcto funcionamiento del esófago, pero el fundamental será el EEI. [17] Su fisiopatología es multifactorial, entonces, se consideran como factores más predisponentes [19]:

1. El material refluído.

El transporte del ácido gástrico al esófago, lo implica como el agente más importante en la formación y la evolución de la patología; aunque va a estar determinado por el tiempo en que se entre en contacto con la mucosa. Los agentes nocivos que van a estar implicados se originan en el estómago y en el duodeno; pensando en el papel que tiene la bilis como agente aislado o combinado. De estos, el ácido clorhídrico y la pepsina son considerados los agentes principales que conllevan al desarrollo de la sintomatología, dada su actividad proteolítica; de hecho, se dice que, entre más exposición a estos componentes, mayor severidad de la esofagitis. [19] Es importante recalcar que no va a haber un aumento de la secreción gástrica, de hecho, va a tener cantidades normales, e incluso disminuidas. [13]

La forma como los ácidos biliares dañan la mucosa esofágica está dada por dos mecanismos: 1) La teoría en que la bilis, debido a su función quelante, solubilizar los lípidos de la membrana mucosa. 2) La hipótesis donde los ácidos biliares debido a su capacidad lipofílica ingresan a la mucosa y al interferir con la estructura membranosa o la función celular, la destruyen. [19]

El tratamiento con IBP, en cierta población, conlleva a la expansión bacteriana a nivel intestinal, que van a direccionarse hacia la desconjugación de los ácidos biliares, que serán no solubles y más nocivos que los conjugados. [13]

2. El esfínter esofágico inferior

El reflujo se presenta cuando la presión del EEI tiene valores menores a la presión intragástrica, lo que conlleva a que el ácido gástrico se mueva libremente del estómago al esófago. Estas fluctuaciones de presión en el EEI pueden deberse a defecto propio o debilidad a nivel del diafragma (que es considerado un esfínter externo), que son los principales componentes de la

barrera antirreflujo. Según lo anterior, el mecanismo antirreflujo va a consistir en estos dos componentes, por tanto, si se da la presencia de otras comorbilidades como una hernia hiatal va a condicionar negativamente la acción de los esfínteres. Se considera que las alteraciones musculares pueden ser debido a alteraciones neurogénica o miogénicas, no obstante, todo está constituido debido al daño que causa el ácido en el músculo, por lo que se dice que la cicatrización de la esofagitis con inhibidores de la bomba de protones no va a causar un mejoría en la presión alterada.

Con respecto a las relajaciones transitorias del esfínter esofagico inferior, se definen como la caída súbita de la presión del esfínter esofágico inferior, a nivel de la presión intragástrica, que no se debe a los procesos de deglución y donde un valor de presión de 5 mmHg es el mínimo para considerar el diagnóstico; con una duración de 10 a 45 segundos. Se constituyen como los mecanismos más comunes en la producción de reflujo gastroesofágico, aunque muchos estudios han demostrado, que no van a influenciar la presencia o ausencia de esofagitis.

Estas RTEEI están dadas por: la distensión gástrica, la intubación laríngea, las posiciones distintas al decúbito supino o la inhibición selectiva del diafragma crural. En individuos normales, del 40 a 50% de las RTEEI se acompañan de reflujo ácido, comparándolo con un 60 a 70% en pacientes con ERGE.

3. Hernia hiatal

Es controversial determinar si tiene una asociación o no con la ERGE; no obstante, existe un gran número de estudios que han demostrado que más del 90% de los pacientes con ERGE significativa o esofagitis tienen esta patología. Su importancia radica en que va a predisponer a una alteración en la depuración esofágica.

En una persona normal, posterior a un episodio de reflujo, se genera una deglución, que inducirá una peristalsis primaria o una distensión esofágica, que conlleva a una secundaria. Tras la depuración inicial, se da la neutralización del ácido (pH esofágico normal); debido a la presencia de bicarbonato y las proteínas que actúan como amortiguadores en la saliva que es llevada al

esófago durante la deglución. Con base en lo anterior, la principal causa de una prolongación del tiempo de aclaramiento va a ser la alteración del vaciamiento y de la función salival; [19] E incluso, numerosos estudios afirman que en los pacientes con ERGE la secreción salival va a estar disminuida. [13]

4. Peristaltismo

La contracción del esófago a una presión mayor o igual a 30 mmHg es suficiente para aclarar el bolo en decúbito supino, aunque esto depende de la viscosidad del alimento, tal vez se pueda dar una depuración con presiones inferiores a este valor. A mayor compromiso mucoso, mayor alteración motora del esófago, entonces, algunos pacientes con ERGE puede que tengan baja amplitud de la contracción esofágica. [19] Estos trastornos motores van a estar presentes en cerca del 30%, lo que constituye la causa prevalente. [13]

5. Resistencia del epitelio esofágico

Conjunto de estructuras mucosas que tienen como función preservar el epitelio esofágico de injurias al estar expuesto a partículas dañinas, por ende, su acción se vuelve clave en el mecanismo nocivo causado por el ácido y en la capacidad del epitelio para soportar el paso de iones. Los encargados de esta resistencia son:

- Factores preepiteliales: Las glicoproteínas que actúan como lubricante y protegen la mucosa de los daños directos o químicos; y la capa de agua, rica en bicarbonato que amortigua los iones de hidrógeno. [19] La composición de esta capa proviene del bicarbonato de las secreciones de la saliva y el de las glándulas mucosas. [13]
- Factores epiteliales: Son parte del epitelio esofágico escamoso estratificado, neutralizan el ácido gástrico cuando no hay una adecuada barrera preepitelial. [24] Aquí se incluyen las proteínas epiteliales de adhesión, que evitan la difusión del hidrógeno, los ácidos biliares y la tripsina; en la ERGE estas proteínas van a estar disminuidas. [13]
- Factores post epiteliales: Proviene de los vasos sanguíneos, que liberan nutrientes y oxígeno para la función de reparación de las células y el drenaje de partículas dañinas como CO₂ y ácidos. También es esencial para conservar el equilibrio ácido-base. [19]

6. Mecanismos sensitivos

La frecuencia de episodios de reflujo disminuye al dormir, pero los cambios fisiológicos nocturnos pueden favorecer la presentación de la ERGE:

- Aumento de la secreción ácida, que se observa como “rebote ácido nocturno” en pacientes con ERGE y tratamiento con IBP.
- Disminución del aclaramiento del ácido e incremento de su ascenso por el efecto gravitacional en decúbito supino.
- Disminución de la frecuencia de degluciones y del peristaltismo primario.
- Disminución de la producción salival y la pirosis
- Fluctuaciones en los procesos de vaciamiento gástrico. [19]

En el caso de las patologías extraesofágicas, como las otorrinolaringológicas se asocian a: contacto con el material regurgitado, la microaspiración del reflujo lleva a una lesión a nivel de la faringe, laringe y la formación de tejido cicatricial en la tráquea; también la estimulación de los receptores químicos de la laringe entonces habrá un estímulo de reflejos del nervio vago, causando tos, espasmos laríngeos y carraspeo crónico; que suelen ser el motivo de consulta. [14] Suelen ocurrir al dormir, por lo que el paciente no los va a percibir o los va a atribuir a síntomas de infección respiratoria alta o alergia. Se dan mientras las mucosas tienen contacto con la sustancia refluida o por un reflejo de broncoconstricción. A veces, la gravedad de los cuadros respiratorios conlleva al desarrollo de daño pulmonar irreversible [17]

2.4 Manifestaciones Clínicas

Los síntomas principales, en orden de frecuencia, son: La regurgitación, pirosis, tos nocturna, disfonía, disfagia, dolor torácico y asma. [15] No obstante, en el caso de los ancianos, por lo general no van a presentar síntomas, sino que se encontrara la esofagitis tras una hemorragia de vías digestiva o una anemia ferropénica. [11]

Síntomas esofágicos: Estos van a ser no erosivos o erosivos, siendo los primeros más frecuentes [12]; pero básicamente son:

1. Regurgitación: Se define como la percepción de la llegada de una sustancia ácida a la cavidad bucal, sin que necesariamente haya presencia de vómito. Estas, pueden tener una gran cantidad, que necesita ser expulsada al exterior [17]
 2. Pirosis: Se traduce como una sensación de dolor urente que sube desde el epigastrio hasta al cuello, a nivel retroesternal, tiene duración e intensidad variable, que no se irradia; lo que constituye un síntoma patognomónico. [34] Se precipita con alimentos con el café, alcohol, ricos en grasas y las bebidas ácidas.[11]
 3. Disfonía: Se encuentra presente en más del 90% de los pacientes. Es intermitente y de aparición matutina. [14]
 4. Disfagia: Síntoma de ERGE no complicada, sin embargo, se debe descartar patologías malignas o estenosis; es intermitente y relacionada a alimentos sólidos.
 5. Dolor torácico: Primero se deben descartar patologías coronarias [13] Es precordial, anginoso, con una duración mayor a 20 min y sin irradiación. Tiene la característica de que cede tras la administración de nitritos porque estos relajan la musculatura lisa del esófago. [17]
- Hipo: Presente en más del 50% de los casos, aunque no se presenten los síntomas típicos, debe hacernos sospechar de ERGE. Se cree que es causado por una irritación del diafragma dada por reflejos nerviosos, como lo que ocurre en la necrosis del miocardio o la inflamación del pericardio. [11]
 - Saciedad precoz
 - Náuseas
 - Eructos y flatulencias: es debido a un exceso de aire deglutido, causado por un aumento de la salivación. Tiene mayor frecuencia en el periodo postprandial, ocasionalmente pueden ser dolorosos. En pacientes con ERGE puede ser causado por un EEI hipotónico. [17]

- Sialorrea: Relacionada con los periodos prandial y postprandial, es un mecanismo defensivo para mejorar el aclaramiento esofágico cuando su epitelio se expone al ácido. [17]
- Carraspeo con sensación de cuerpo extraño [14]
- Síntomas cardiorrespiratorios

Son frecuentes, e incluso debe descartarse ERGE en pacientes con cuadros pulmonares recidivantes, asma persistente o tos crónica.

- Puede haber disfonía, laringitis a repetición, lesiones faríngeas con erosiones. [11]
- Asma: Según una revisión sistemática se encontró que está presente en el 59% de los pacientes con ERGE y en el 51% de los pacientes con pHmetría anormal. [13]
- Tos nocturna: Presente en aproximadamente el 21-41% de los casos. [13]
- Neumonía recurrente
- Espasmos glóticos
- Ronquera matinal
- Otitis media reiterativa
- Fibrosis pulmonar idiopática: Los pacientes con esta patología presentan una tasa de supervivencia de 4 años. [22]
- Laringitis posterior: inflamación del cartílago aritenoides, los procesos vocales y la porción posterior de las cuerdas vocales.
- Eritema posterior de la laringe, úlceras de contacto y granulomas.
- Hipertrofia de la mucosa interaritenoides [14]

Según un estudio realizado por Pellegrini y Col, se encontró que la ERGE puede desencadenar síntomas respiratorios y viceversa; los síntomas respiratorios pueden llevar a la presentación de ERGE. [22]

- Erosiones dentales (aproximadamente entre el 17-68% de los casos) [11]

- Anemia hipocrómica o normocrómica: Se da por pérdidas microscópicas de sangre, debido a las erosiones o úlceras de la mucosa esofágica. Por lo general, no se detecta, pero es percibida con una hemorragia digestiva alta, principalmente cuando hay lesiones esofágicas. [17]
- Poca calidad de sueño, hipersomnía, insomnio, poca productividad. [23]

Las principales complicaciones que se presentan en esta patología son:

- Alteraciones motoras: peristalsis esofágica sintomática, espasmo difuso del esófago, EEI hipertensivo y trastornos motores inespecíficos. [17]
- Esófago de Barret: Es la más grave, se trata de un cambio de la mucosa estratificada del esófago por epitelio columnar parecido al del estómago o intestino, sus síntomas son los mismos de la esofagitis por reflujo, por lo que se considera más un hallazgo endoscópico. [13]
- Estenosis esofágica: Frecuente en pacientes con edad avanzada y ERGE de larga data. Puede ser producida por hernia hiatal, metaplasia intestinal, ausencia de peristaltismo esofágico y una disminución del tono del EEI. Presenta disfagia para sólidos; clínicamente puede manifestarse con odinofagia o impactación alimentaria. Con el uso de fármacos antisecretores su frecuencia va en descenso. [13]
- Hemorragia digestiva: Ocasiona hematemesis o heces con sangres ocultas, la primera es causada por las úlceras y la segunda por la esofagitis. [13]
- Perforación esofágica: Por lo general, secundaria a una úlcera, desencadena una mediastinitis, que debe ser tratada inmediatamente. [13]

2.5 Diagnóstico

Se ha propuesto el uso de un cóctel gastrointestinal, compuesto por lidocaína viscosa y un anticolinérgico antiácido; para descartar la sospecha de isquemia miocárdica, no obstante, no hay suficiente evidencia que lo soporte, incluso, su uso puede ser potencialmente dañino porque se está descartando una patología importante con una prueba sin muchas bases. [24]

USO DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Clasificación de esofagitis péptica: En jóvenes, se indican cuando hay signos de alarma o no hay respuesta al tratamiento. En mayores de 50 años, se hace si los síntomas aparecen súbitamente o han sufrido algún cambio reciente. Para esto se usan la clasificación de Savary-Miller (Tabla 1) o la de Los Ángeles (Tabla 2). De esta última, las grado C y D son severas y tienen menor tasa de curación con IBP; para los que se indica una nueva endoscopia, 8 semanas tras el tratamiento. [11]

| | |
|------------------|--|
| Grado I | Erosión única Erosiones múltiples, longitudinales y aisladas |
| Grado II | Erosiones múltiples, longitudinales y confluentes |
| Grado III | Erosiones circunferenciales |
| Grado IV | Úlceras, estenosis, braquiesofago, metaplasia gástrica (Esófago de Barret) |

Tabla 1: Clasificación de Savary-Miller para erosiones causadas por la ERGE. *Fuente: Realizada por el autor.*

| | |
|----------------|--|
| Grado A | Una o varias lesiones de mucosas de menos de 5 mm |
| Grado B | Al menos una lesión mucosa mayor de 5 mm, sin continuidad entre la parte más prominente de los pliegues mucosos |
| Grado C | Al menos una lesión mucosa con continuidad entre la parte más prominente de varios pliegues mucosos, pero no circunferencial |
| Grado D | Lesión mucosa circunferencial |

Tabla 2: Clasificación de Los Ángeles para lesiones por ERGE.

Fuente: Realizada por el autor.

1. Prueba diagnóstico-terapéutica

Según un metaanálisis su sensibilidad es de 78% y especificidad de 54%. Se realiza en pacientes con síntomas típicos de reflujo se hace el diagnóstico presuntivo y se realiza una prueba con IBP a dosis simple o doble por 4 a 8 semanas. En menores de 45 años, si al control no hay respuesta, se debe verificar la adherencia al tratamiento, si es buena, hacer otros exámenes. Permite categorizar la enfermedad, para establecer los fenotipos de manejo. [12]

2. Pruebas imagenológicas

- Endoscopia digestiva alta

Se realiza en pacientes mayores de 45 años con síntomas típicos, menores de 45 años sin respuesta a la prueba con IBP, presencia de síntomas de alarma o síntomas persistentes. [12]. Aquellos pacientes con endoscopia normal se subdividen en:

- ERNE: Evidencia de ERGE en el monitoreo ambulatorio de reflujo y endoscopia normal.
- Pacientes sin ERGE: Presencia de una causa de los síntomas diferente, como acalasia o esofagitis eosinofílica.
- No hay evidencia de patología orgánica, por lo que se sospecha trastorno como pirosis funcional. [13]

Fundamental es la evaluación endoscópica en retroflexión del ángulo de His, a través de la clasificación de válvula flap (Tabla 3) [13]

| | |
|-----------|---|
| Grado I | Extensión de borde muscular proximal por 3 - 4 cm sobre curvatura gástrica menor. |
| Grado II | Borde menos definido que el Grado I. |
| Grado III | Borde casi desaparece. Cierre perioscópico deficiente. |
| Grado IV | Borde desaparecido. Coexiste con hernia hiatal. |

Tabla 3: Clasificación de Hill para la endoscopia en ERGE.

Fuente: Realizada por el autor.

Permite valorar el estado de la mucosa y la eventual inflamación, según a la ERGE. También tiene como ventaja que se consigue datos de todo el tubo digestivo. También permite realizar maniobras terapéuticas como dilataciones, para el manejo de la estenosis causada por reflujo. Su sensibilidad es baja, pero existen lesiones totalmente indicativas de esofagitis, como: debilidad espontánea con hemorragia, erosiones, úlceras lineales y profundas y estenosis. [17]

- Biopsias endoscópicas

Si hay lesiones mucosas visibles o en pacientes que no responden a los IBP, para descartar esofagitis eosinofílica. [12] Hallazgos histológicos atribuidos a la ERGE no tienen buena sensibilidad, por lo que no se recomienda su realización en pacientes que tengan síntomas, pero sus hallazgos endoscópicos sean normales. [13] Aproximadamente el 60% de las endoscopias en pacientes sintomáticos tienen biopsias con resultado normales. Sin embargo, se realiza, dado que es la única forma de llegar al diagnóstico de esófago de Barret. Para una mayor eficiencia, se deben realizar entre 2 y 6 biopsias, en una localización entre 4-5 cm encima de línea Z. Su principal objetivo es aumentar la sensibilidad y especificidad de la endoscopia. [17]

- Radiología contrastada esófago-gastro-duodenal

Indicado en pacientes con síntomas de alarma, con ERGE antes de una cirugía antirreflujo y después de esta si hay una recidiva. [12]

- Manometría de esófago

Se realiza como estudio preoperatorio en pacientes con ERGE para descartar acalasia y para colocar adecuadamente los electrodos de pH. [12] También permite la evaluación del cuerpo esofágico y el esfínter esofágico superior. Es de valor limitado para el diagnóstico, ya que, la hipotensión del EEI y las patologías motoras son inespecíficas de la ERGE. Se debe adicionar alguna alteración del cuerpo esofágico y

trastornos importantes del EES, para determinar el impacto del problema, pronóstico y otras formas de tratamiento. [17] Se debe localizar el EEI, previo a la realización de la impedanciometría y la cirugía. [13]

- pHmetría esofágica prolongada

Consiste en la medición del pH por 24 h en el tercio distal del esófago, por lo que cada vez que se de la regurgitación y haya un cambio de pH, se podrá registrar. Es considerada la prueba diagnóstica de mayor eficiencia; va a constituir un reflejo de la capacidad de aclaramiento esofágico. [13] Se hace en pacientes sin respuesta a las IBP (no se debe interrumpir el tratamiento antirreflujo para ver si los síntomas son persistentes), con ERNE sin respuesta a IBP, manifestaciones atípicas y en recurrencia de síntomas tras la cirugía y sin lesiones de la mucosa.

Único test que permite determinar la presencia de exposición acida anormal en el esófago, la frecuencia de reflujo y la asociación entre síntomas y episodios de reflujo. Permite extender el tiempo de realización del estudio hasta 48-96 horas, para así poder evaluar la respuesta a IBP. Se categorizan a los pacientes en los siguientes, de lo que va a depender el manejo siguiente:

- Fracaso de barrera: ERGE definido por exposición ácida patológica o episodios excesivos de reflujos ácidos o no ácidos.
- Esófago hipersensible: Reflujo fisiológico, acompañado de asociación temporal con los síntomas. Presentaran una mejor respuesta al tratamiento.
- Pirosis funcional: Reflujo fisiológico sin relación entre síntomas y episodios. [13]

No se debe hacer una restricción de la alimentación o los hábitos de vida, para poder tener unos resultados fidedignos. Se debe realizar como control del tratamiento empleado, especialmente en los que fueron sometidos a cirugía. [17] Según un artículo de Morena y Cols se considera como el “Gold standard” para el diagnóstico de ERGE.

Según la evidencia, se dividen los resultados del valor del pH entre: episodios ácidos (pH<4), débilmente ácidos (pH 4 - 7) y no ácidos (no hay cambios en el pH). [25] Los criterios de normalidad, se han establecido según el estudio de personas sanas. (Tabla 4) [11]

| | |
|---|--------|
| Tiempo total con pH inferior a 4 | < 5% |
| Tiempo en bipedestación con pH inferior a 4 | < 8% |
| Tiempo en decúbito con pH inferior a 4 | < 3% |
| Total de episodios de reflujo | <= 50% |
| Episodios de reflujos de más de 5 minutos | <= 3% |

Tabla 4: Criterios de pHmetría para clasificar la ERGE.

Fuente: Realizada por el autor.

Se debe determinar si los episodios de reflujo son sintomáticos o no, para esto, algunos autores dicen que el tiempo de duración es de 2 minutos, otros autores establecen que es de 5 minutos. Las fórmulas matemáticas usadas para determinar la asociación entre síntomas y reflujo son:

- El índice de síntomas (IS): El más usado, su principal desventaja es que no tiene en cuenta el número de episodios.
- El índice de sensibilidad de los síntomas (ISS): No tiene en cuenta la cantidad de episodios de síntomas; muchos de los episodios sintomáticos producen un elevado índice.
- La probabilidad de asociación de los síntomas (PAS): Toma en cuenta todas las variables relevantes, pero no es fácil hacer un cálculo manual.

[25]

Si se utiliza como test diagnóstico, también demostrara la relación entre el reflujo y los síntomas respiratorios: En un estudio realizado en pacientes con asma, a quienes se les insertaron sensores, los episodios de reflujo de duración mayor a 5 minutos,

coinciden con un descenso de pH a nivel traqueal y del pico de flujo espiratorio. No obstante, fue un estudio pequeño y requirió de anestesia, por lo que se considera que no hubo suficiente evidencia.

La impedanciometría se hace con pHmetría prolongada, para detectar los tipos de reflujo: líquido, gaseoso, ácido o no ácido. Permite la evaluación de la distribución del material refluido, diferenciando si es proximal o distal. Se realiza en casos de manifestaciones extraesofágicas. [12] Incrementa la sensibilidad de la pHmetría al 90%. [13]

El fenómeno de encogimiento, debido, que también se evidencia el tiempo de exposición del bolo en cada sensor, se vio que entre más proximal se avanzaba menor era la exposición del bolo, es decir, el volumen de reflujo que llega a nivel faríngeo es sensiblemente menor que el inicial y además, va a estar en mayor contacto con la saliva y podrá ser neutralizado. [22]

- Bilitec

Permite la detección de reflujo duodeno-gástrico, según la concentración de bilirrubina. No obstante, no existen evidencias que sustenten su uso rutinario. [12]

- Esofagograma baritado

No se recomienda, su sensibilidad es muy baja. La presencia de reflujo espontáneo o provocado no aumenta su sensibilidad, sólo es útil para la evaluación de paciente con disfagia concurrente. Se deben suspender los IBP al menos 15 días antes de su realización [13] y así va a permitir la detección de complicaciones como estenosis, observar anomalías motoras o detectar una hernia hiatal. [17]

- Monitoreo óptico de reflujo biliar

Es un registro que busca la presencia de bilirrubina dentro del esófago, que funge como marcador de reflujo duodenal, utilizando un método espectrofotométrico, aquí la bilirrubina tendrá una absorbancia especial, que será captada por un electrodo y registrada. Va a permitir conocer mejor la fisiopatología de la ERGE y su asociación

con metaplasia de Barrett. En el 60% de los pacientes con ERGE, los niveles de bilirrubina son mayores a lo esperado.

Como desventaja, se considera que es variable la concentración de bilirrubina en la bilis, lo que será visible en la concentración que habrá en el líquido refluído. También, dado que el contenido gástrico es heterogéneo, puede haber una interferencia en la lectura. [17]

- Laringoscopia

Hallazgos principales son edema y eritema, que son indicativos diagnósticos, sin embargo, son inespecíficos y se observan en el 80% de individuos sanos.

- Normalmente, el diagnóstico se efectúa combinando una buena anamnesis con endoscopia digestiva alta, manometría esofágica y pHmetría esofágica de 24 horas. Sin embargo, el “gold standard” es la pHmetría. [22]

2.6 Tratamiento

- Cambios en el estilo de vida

Principalmente, se debe levantar la cabecera de la cama, evitar acostarse inmediatamente tras la ingesta de alimentos, [11] en el caso de las grasas, por lo menos 3 horas antes de acostarse. [13] No usar fármacos favorecedores del reflujo y reducir el grado de obesidad, [11] para esto se debe hacer control de peso y perímetro abdominal. Existe un estudio que afirma que un descenso de por lo menos 3.5 kg de peso conlleva a una disminución de un 40% del riesgo de ERGE, aunque el IMC sea normal. [13] También se debe disuadir al paciente de disminuir su cantidad de comida y aumentar su frecuencia de ingesta de 3 veces a 7 veces al día. Es fundamental evitar ingesta de bebidas alcohólicas o gaseosas, chocolate, café, tabaco y menta: pueden llevar a un aumento de la secreción gástrica, irritación de la mucosa debido a la hiperosmolaridad y una disminución de la tensión del EEI. [17]

La decisión de seguir estas medidas depende del criterio médico. [12]

- Tratamiento farmacológico

- Antiácidos: Aumentan el pH gástrico por un período menor a media hora, causando una mejoría a corto plazo. [11] Han sido muy utilizados debido a su acción rápida, cuando son combinado con alginatos genera una capa flotante que impide que se dé el reflujo [17]
- Procinéticos: Agilizan el vaciamiento gástrico y se dice que estimulan el peristaltismo esofágico, pero aún no hay suficientes evidencias de esto último. [17] Son varias dosis diarias y sus efectos secundarios tienden a ser molestos (la metoclopramida causa somnolencia y distonías; la cisaprida causa arritmias cardíacas). [11] Son indicados en pacientes con síntomas motores como regurgitación y plenitud postprandial, que pueden persistir, a pesar del tratamiento. [12]

Si se adiciona la metoclopramida se ha evidenciado eficacia en el incremento de la presión del EEI, la peristalsis y el vaciamiento gástrico, no obstante, su uso es limitado por sus efectos neurológicos; entonces su uso se indica sólo en casos de gastroparesia. [13]

- Antagonistas de receptores H2: Su eficacia es menor a la del tratamiento de una úlcera péptica, debido que, en esta patología, su inhibición tiende a no ser suficiente, [11] también para el alivio de la pirosis desencadenada por la ingesta. [12] Su administración nocturna ha sido efectiva para el control del pH intraesofágico durante la noche, pero, tiene como efecto adverso la taquifilaxia, por lo que una alternativa en estudio es la administración de fármacos procinéticos con IBP. [13]
- Inhibidores de la bomba de protones: Son muy bien tolerados y eficaces para los síntomas y logran la cicatrización de lesiones esofágicas. Es el tratamiento de elección para la estenosis péptica, aunque se use a dosis máxima. Se usan en casos leves, durante 1-2 semanas y en casos moderados-graves, durante 3 meses; y luego se actúa según la evolución. El tratamiento de mantenimiento debe ser a dosis terapéuticas para evitar recaídas. [11]

Según la revisión sistemática de Cochrane han demostrado mayor tasa de resolución y menores recaídas que los bloqueantes de los receptores H₂ y también que los procinéticos en pacientes con ERNE. Por lo tanto, se consideran el tratamiento de primera línea.

Los que existen en la actualidad son: Omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol y dexlansoprazol. Aunque en farmacodinámica se consideran similares, el esomeprazol ha demostrado un incremento en la probabilidad de curación de ERE del 5% a las 8 semanas.

Todos los fármacos disponibles se deben ingerir entre media a una hora antes de la ingesta de alimentos, para una mayor eficacia; exceptuando el dexlansoprazol que es de liberación dual. Un estudio open label, demostró que se puede hacer una reducción a 30 mg en dosis única, en aquellos pacientes con administración de doble dosis. En pacientes con ERNE, se pueden manejar con dosis a demanda. Pero, en estos casos, se observa una recaída en $\frac{2}{3}$ de los pacientes. Si el paciente no responde correctamente, se cambia el IBP usado o se aumenta la dosis. Siempre optimizar el tratamiento antes de evaluar a un paciente con ERGE.

Existen evidencia de dos estudios en donde hubo evidencia de una mejoría del asma tras el manejo con IBP. Al contrario, un metaanálisis de 11 estudios estableció que solo hay un pequeña mejoría en el flujo espiratorio pico, por lo que no hay suficiente evidencia. Según un metaanálisis de 9 estudios, los IBP se consideran una opción para pacientes con asma, tos crónica o laringitis con síntomas típicos o evidencia clínica de ERGE. [13]

Harding y col evaluaron 30 pacientes con asma y ERGE, el 93% tuvo supresión del ácido con dosis doble de omeprazol y el 7% con dosis triple. También se evidencio la pobre respuesta sintomática dosis altas, siendo al mes una reducción del 30% de las manifestaciones clínicas, 43% a los dos meses y 57% a los 3 meses.

Aunque los IBP tienen evidente control sobre el reflujo de tipo ácido, en otros tipos de reflujo no son eficientes, por lo que no garantizan una mejoría en el 100% de los casos, considerando que también pueden presentarse microaspiraciones. [22]

Efectos adversos: Cefalea, diarrea (incremento de la susceptibilidad a *Salmonella*, *Campylobacter* y *C. difficile*), dispepsia, déficit de vitaminas y minerales, asociación con neumonía y diarrea, fractura de cadera y osteoporosis. En pacientes que tienen tratamiento concomitante con clopidogrel, aumenta riesgo de eventos cardiovasculares. No existe evidencia para documentar el déficit de vitamina B12 en pacientes con este tratamiento, excepto en ancianos. Se reporta anemia ferropénica en pacientes con gastritis atrófica, resección gástrica o vagotomía y no como evento aislado. Estudios recientes muestran una posible relación entre el uso en mayores de 75 años con demencia y falla renal crónica.

Se estima que el 40% de los pacientes son refractarios al tratamiento, principalmente, son aquellos pacientes con ERNE y pirosis funcional. También, existen estudios que evidenciaron que el 60% de los pacientes con ERGE refractario presentan un tiempo de exposición biliar patológico, a pesar de tratamiento con IBP.

Existe un estudio que afirma que en pacientes con síntomas persistente, a pesar de una dosis diaria de IBP, un aumento de la dosis a dos por día o cambiar de fármaco evidencia una mejoría de los síntomas en el 20% de los pacientes.[13]

3. Monitoreo de reflujo

- Sin tomar IBP (OFF): Es el más adecuado para evaluar la relación entre síntomas y los episodios de reflujo, se realiza 7 días tras la interrupción de los IBP. Si es negativo, la ERGE no es probable, por lo que se pueden suspender los IBP.

- Tomando IBP (ON): Solo se hace con impedanciometría, para evaluar el reflujo no ácido, que es transformado por la supresión ácida. Si el reflujo es ácido, indica tratamiento refractario. Para finalizar, si es negativa descarta la presencia de los síntomas secundarios al reflujo. [13]
 - Hay evidencia de que la combinación de antiácido-alginato es efectiva para un control sintomático a corto-plazo. [12]
 - Existe un metaanálisis que demostró la presencia de un efecto placebo en el 20% de pacientes con ERGE, siendo más prevalente en pacientes con ERNE y en el caso de ERE, en los que tienen presentaciones clínicas no severas.
 - En el tratamiento farmacológico de las manifestaciones clínicas, el beneficio es mayor para la pirosis.
 - Aproximadamente, el 100% de pacientes con clasificación de Los Ángeles grado C y D presentan recaída en los siguientes 6 meses.
 - El tratamiento empírico de pacientes sin evidencia clínica de ERGE, no es de rutina.[13]
 - La tasa de recidiva sintomática y esofagitis es alta, una vez se suspende su uso. [17]
 - Los fármacos que disminuyen la presión del EEI como AINES, Corticoesteroides hormonas femeninas, bloqueadores de canales de calcio, Beta-agonistas, sedantes e hipnóticos están contraindicados. [17]
- Tratamiento quirúrgico
 - Su propósito es devolver el EEI a su posición dentro del abdomen.
 - La funduplicatura completa de Nissen o la parcial de Toupet, busca reestablecer un fragmento de alta presión a la unión esofagogástrica, para reforzar la acción del EEI. Existen evidencias de una efectividad de hasta el 92% a 20 años. [17] Según un reporte de más de 10000 casos, hubo una tasa de morbilidad del 6% y mortalidad del 0.08%. [22] Puede ser por cirugía convencional o laparoscópica, esta última, tiene buenos resultados, desechando la mortalidad. Tiene como complicaciones la epigastralgia por retención de gases y disfagia. Sus indicaciones son:

1. Falla en el tratamiento médico: Pacientes que no pueden seguir el tratamiento, con intolerancia a los IBP, recidiva de síntomas y/o lesiones tras cambios en las dosis, requerimiento de aumento de las dosis de IBP [12] y persistencia de regurgitación de alto volumen a pesar del tratamiento.
2. Paciente con esofagitis erosiva a repetición [17] y esófago de Barret. [12]
3. Manifestaciones atípicas.
4. Cuando el paciente decide y no hay contraindicaciones para realizarlo. [17]
5. También se incluye: Presencia de hernia de hiato muy grande y pacientes con impedanciometría con resultado de reflujo no ácido y síntomas refractarios al tratamiento con IBP.

No se da mejoría de los síntomas extraesofágicos. [13] Los mejores resultados, se observan en aquellos pacientes que responden correctamente a los IBP. [12]

Se puede considerar en pacientes que requieren tratamiento farmacológico permanente

- Debido a la disfagia, se pueden realizar dilataciones esofágicas instrumentales, si no son eficaces o son muy frecuentes, se realiza la cirugía.
- Para el esófago de Barret, se hace ablación de la metaplasia gástrica, con fototerapia, láser o electrocoagulación; que pueden regenerar el epitelio escamoso; pero no se considera que sea preventivo lo suficiente para la lesión neoplásica. [11]
- La realización de bypass gástrico ha demostrado ser efectivo en la disminución de los síntomas de ERGE.
- Los que tienen mejor respuesta son aquellos con síntomas atípicos, buena respuesta a IBP o pHmetría con correlación sintomática.
- El efecto adverso más común es el síndrome de hinchazón postprandial (distensión abdominal, saciedad precoz, náuseas, epigastralgia, imposibilidad

de eructar y vomitar) en el 85% de los pacientes y es justo después de la cirugía. Con el paso de 2 a 3 semanas, puede haber disfagia a sólidos y se resuelve a los 2 - 3 meses. La diarrea se da en el 18 a 33% tras 6 semanas. La mortalidad postoperatoria dentro de los 30 días no es común, es menos del 1%. El 16% de los pacientes, requiere otra cirugía antirreflujo.

- El uso de una barrera antirreflujo con un dispositivo magnético, es efectivo para el manejo de síntomas y del pH esofágico.
- En pacientes con obesidad mórbida, el manejo quirúrgico es beneficioso; principalmente el bypass gástrico, en contraste con el sleeve gástrico. [13]
- En un trabajo aleatorizado se comparó el tratamiento con IBP vs. la cirugía, que dio como resultado la superioridad de esta última. No obstante, los especialistas no suelen recomendar la cirugía para pacientes con manifestaciones respiratorias predominantes, debido a que existe una falsa creencia de que la cirugía no puede lograr un control de estos síntomas. Ciertamente, cabe recalcar que si la cirugía en este tipo de pacientes no tiene buenos resultados se debe principalmente a que el paciente no tuvo una correcta evaluación o la cirugía falló. De este modo, se puede concluir que mientras haya persistencia de los síntomas esofágicos, también la habría de los respiratorios. [22]

Existe un algoritmo de tratamiento que consiste en: Primero, Modificar hábitos y administración de antiácidos y/o procinéticos; Segundo, introducir bloqueadores de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones; Por último, si todo lo anterior no es eficiente o se necesitan dosis altas de IBP en tiempo prolongado, se indica la cirugía antirreflujo. [17]

CAPÍTULO III: COLITIS ULCERATIVA

3.1 Introducción

La colitis ulcerosa se define como una enfermedad intestinal inflamatoria de la mucosa del colon que tiene su inicio en el recto y que se propaga de forma ascendente y continua por el resto del colon. Junto a la enfermedad de Crohn forman las enfermedades inflamatorias crónicas más frecuentes en la población, siendo la colitis tres veces más común que la enfermedad de Crohn. [26] [27]

Se estima que Europa y Norteamérica son las zonas con mayor incidencia y prevalencia. Datos recientes indican una prevalencia de 505 de 100,000 en Noruega, 286 casos por 100,000 habitantes en los Estados Unidos, y un mínimo de 6.67 por 100,000 en Malasia.[28]

A su vez la colitis ulcerosa ha demostrado ser más frecuente en hombres que en mujeres y tiene dos grupos etarios con mayor incidencia: entre los 15 y los 30 años, y entre los 50 y los 70 años. [26] [27][29][30]

El diagnóstico se encamina con la clínica del paciente, y estudios de imagen y de histopatología, mientras que los tratamientos van a ser dirigidos a la prevención y la mejoría clínica de los síntomas.[26] [27][29][30]

3.2 Etiología

Hoy en día las causas de colitis ulcerosa siguen siendo inciertas, si bien, años atrás se pensaba que estaba relacionada a la dieta, se ha comprobado que más que ser una causa es un factor de exacerbación de enfermedad. [27]

No obstante, se ha debatido que una disfunción en el sistema inmune del paciente puede ser el origen de esta patología, pero todavía no hay suficientes argumentos que apoyen esta hipótesis. [30]

Existen factores de riesgo que predisponen a la persona a desarrollar colitis ulcerosa, entre los cuales se contemplan la genética del paciente, factores ambientales, infecciones y medicamentos. [27][30]

Del 8 al 14% de los pacientes con colitis ulcerativa tienen historia familiar de enfermedad intestinal inflamatoria. Hoy en día, estudios han identificado más de 200 genes que otorgan predisposición genética a las enfermedades inflamatorias intestinales, hablando de la colitis ulcerosa los genes que más se han asociado a un aumento del riesgo y susceptibilidad incluyen genes involucrados a la función de la barrera epitelial tales como el HNF4A y el CDH1. [29]

Medicamentos como los anticonceptivos orales, las terapias de reemplazo hormonal y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en las mujeres han aumentado el riesgo de desarrollar colitis ulcerosa, así como también usar antibióticos en la niñez altera la flora intestinal normal y predispone a las enfermedades inflamatorias intestinales. [28][29] Antes se pensaba que la isotretinoína jugaba un papel importante en la enfermedad, sin embargo, los estudios epidemiológicos recientes han demostrado que hay hallazgos significativos para considerar que es un factor de riesgo para la enfermedad por lo cual ya no está entre los mismos. [28]

Las infecciones, en su mayoría las de origen entérico, han sido asociadas al desarrollo de colitis ulcerativa, pero específicamente, microorganismos como el *Campylobacter*, la *Salmonella* y la *Shigella* han demostrado ser desencadenantes en aquellas personas que desarrollan colitis ulcerativa. [28]

La apendicectomía está considerada como un factor protector de enfermedad si fue realizada antes de los 20 años. Sin embargo, en los estudios que se ha analizado esta opción, se ha encontrado que fue más notable para aquellos que tenían una inflamación del apéndice marcada o en los que tuvieron una apendicitis perforada, mientras que aquellos que no presentaron inflamación o que el apéndice fue removido como un incidente en otra cirugía no desarrollaron factor protector contra la colitis ulcerosa. [28]

A pesar de lo controversial que ha llegado a ser, el tabaco se ha descrito en la colitis ulcerosa como un factor protector. La evidencia muestra que aquellas personas que eran fumadoras y dejaron el cigarrillo tenían un gran riesgo de desarrollar la enfermedad, mientras que los que siguieron fumando no desarrollaron la enfermedad. [28][29] A pesar de los beneficios que demuestra el tabaco, siempre se recomienda el parar de fumar dado los otros efectos del cigarrillo en el cuerpo. [28]

3.3 Fisiopatología

La fisiopatología de la colitis ulcerosa se basa en una respuesta inmune anormal en respuesta a estímulos de bacterias comensales no patógenas. [31]

La barrera epitelial del colon está cubierta por una capa mucosa, la cual actúa como la primera línea de defensa del sistema inmune en el intestino ya que funciona como una lámina que separa las células inmunes de los microorganismos que circulan en el lumen y a su vez es capaz de sintetizar péptidos antimicrobianos. Cuando la persona padece de colitis ulcerosa esta síntesis se ve disminuida y a su vez hay alteraciones en la producción de mucina la cual es fundamental para la formación de la capa mucinosa. Este daño en la barrera epitelial lleva a que aumente la permeabilidad en la misma, lo que al final va a ocasionar que se realice una mayor absorción de antígenos lumbinales. A todo esto, se agrega un desequilibrio entre las células del sistema inmune y la flora intestinal normal, lo que lleva a una respuesta inmune descontrolada contra las bacterias comensales no patógenas. [30]

En la colitis ulcerosa a su vez hay un desequilibrio entre las diferentes células T colaboradoras y las células T reguladoras, lo cual resulta como una respuesta atípica Th2 y de activación de células T natural killer (NK) que van a inducir la producción de IL-4, IL-5 e IL-13, los cuales son de particular importancia ya que actúan en la inducción de apoptosis de las células epiteliales. De igual modo, la IL-13 puede inducir a un llamado de más células T NK que perpetúan la lesión tisular. [27][29][30]

Además de esto, se ha documentado que las células T NK inhiben el desarrollo de células T CD4 Th17, lo cual va asociado con la inmunidad de la mucosa y los trastornos autoinmunes. [28]

Si bien toda esta reacción inflamatoria va a ocasionar la sobreexpresión de una proteína de adhesión, MadCAM-1, la cual tiene interacciones con integrinas que se encuentran en los linfocitos, lo que conducirá a un reclutamiento excesivo de linfocitos lo que preserva la inflamación. [27][30] Y en adición a esto las células inflamatorias Th9 van a perpetuar la apoptosis de los enterocitos y a inhibir la curación de la barrera mucosa. [29]

La inflamación va a estar dividida en dos fases: 1) la fase aguda y 2) la fase crónica, en las cuales la primera estará caracterizada por una infiltración de neutrófilos polimorfonucleares a la mucosa del colon, lo cual va a llevar a la producción de microabscesos en las criptas, lo que a su vez conduce a la producción de úlceras cólicas. En la segunda fase, la crónica, se va a encontrar una infiltración linfocitaria que es la que permanecerá en el tiempo. [27]

3.4 Manifestaciones Clínicas

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta específicamente la mucosa del colon, es por esto por lo que la mayoría de sus manifestaciones serán intestinales. No obstante, en algunos casos se puede encontrar que la enfermedad cause ciertas manifestaciones en otras partes del cuerpo como también una gama alta de complicaciones. [26] [27][30]

Si bien la clínica que nos debe hacer sospechar de colitis ulcerativa en un paciente incluye la sangre en heces, la diarrea, fatiga, aumento en la frecuencia de deposiciones, secreción de moco, defecaciones nocturnas, y molestias abdominales que pueden pasar a convertirse en un dolor abdominal considerable. La fiebre y la pérdida de peso pueden aparecer en casos severos de la enfermedad. [26][30]

Existe una clasificación de la colitis ulcerosa, la cual clasifica según la extensión y la severidad de la enfermedad, a la cual denominaron clasificación de Montreal. (Tabla

5). De esta forma se clasifica como proctitis, colitis del lado izquierdo o pancolitis, las cuales a su vez pueden estar manifestándose como forma leve, moderada, severa o hasta en remisión que es cuando el paciente padece de la enfermedad, pero está asintomático. [29]

Tabla 5. Clasificación de Montreal para Colitis Ulcerosa

| | | |
|----|----------------------------|--|
| E1 | Proctitis | Inflamación limitada al recto |
| E2 | Colitis del lado izquierdo | Inflamación limitada a la flexión esplénica |
| E3 | Pancolitis | Inflamación se extiende hasta la flexión esplénica proximal |
| S0 | Remisión | Sin síntomas |
| S1 | Leve | Cuatro o menos deposiciones por día (con o sin sangre), ausencia de síntomas sistémicos, marcadores inflamatorios normales |
| S2 | Moderada | Cuatro deposiciones por día, pocos síntomas sistémicos |

| | | |
|----|--------|--|
| S3 | Severa | Seis o más sangres por día, frecuencia del pulso ≥ 90 latidos por minuto, temperatura ≥ 37.5 ° C, concentración de hemoglobina < 105 g / L, velocidad de sedimentación globular ≥ 30 mm / h |
|----|--------|--|

E: extensión; S: severidad. *Fuente: Realizada por el autor.*

En la proctitis los síntomas predominantes que se presentarán son la urgencia y el tenesmo, mientras que en la pancolitis, el dolor abdominal y la diarrea con sangre son las más prevalentes. En el caso de los pacientes con colitis izquierda es más común que se presente un estreñimiento paradójico. [29][30]

El examen físico en estos pacientes tiende a ser inespecífico, pero se pueden encontrar ciertos hallazgos como distensión abdominal, inflamación y sangre en el momento del examen rectal. En los casos más severos de la enfermedad, se pueden encontrar síntomas de toxicidad sistémica como lo son la fiebre, la taquicardia, hipotensión y deshidratación. [26][29][30]

Alrededor de un tercio de los pacientes con colitis ulcerativa pueden presentar manifestaciones extraintestinales. Son muchas las que se pueden presentar pero las más comunes están involucradas con la piel, las articulaciones, los ojos y el hígado, donde el compromiso articular será el más prevalente en esta enfermedad. [28][29]

La artritis se va a dividir en periférica o axial. En la mayoría de los casos la más común será la periférica, aunque la axial puede presentarse como espondilitis anquilosante o como sacroilitis las cuales serán condiciones que aportarán una morbilidad significativa al paciente. [28]

El eritema nodoso y el pioderma gangrenoso serán las manifestaciones en piel más frecuentes de la colitis ulcerosa, las cuales dependen de el curso y la actividad de la enfermedad. [28]

De igual forma, los pacientes con colitis ulcerosa pueden cursar con colangitis esclerosante primaria, tiene una prevalencia estimada del 5%, y es más común en hombres que en mujeres. La mayoría de los pacientes serán asintomáticos y se presentara como un hallazgo incidental en los exámenes de laboratorio. [28]

Por último, la evidencia describe que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen altas probabilidades de desarrollar tromboembolismos, por lo cual al momento de examinar a estos pacientes se debe tener mucha precaución y tener la sospecha cuando los signos clínicos lo ameriten. [29]

3.5 Diagnóstico

El diagnóstico de colitis ulcerosa se basa en síntomas clínicos que sean confirmados por hallazgos objetivos endoscópicos e histológicos, en ausencia de causas alternativas. No obstante, las pruebas de laboratorio y la imagenología jugarán un papel importante al momento de sospechar complicaciones en la enfermedad. [29][30][32]

Las pruebas de análisis de las heces deben realizarse en todo paciente con sospecha de colitis ulcerosa, dado que la colitis infecciosa es un diagnóstico diferencial y la colitis ulcerosa es un factor de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*, esta se observará en un 5% de los pacientes con colitis y aumenta los riesgos de someter al paciente a procedimientos quirúrgicos, por lo cual es importante descartarla tempranamente. [27][29][30][32]

De igual forma, los pacientes con colitis ulcerosa deben realizarse un hemograma y exámenes de hierro sérico ya que pueden cursar con anemia, leucocitosis, trombocitosis y deficiencia de hierro. [27][29][30]

Los marcadores inflamatorios tales como la PCR y la VSG suelen realizarse en los pacientes con colitis ulcerosa, no obstante, estos suelen arrojar valores normales por lo que no tienen suficiente valor para realizar o excluir el diagnóstico de colitis ulcerosa. [28]

La calprotectina fecal ha sido validada como una medida no invasiva para hacer diagnóstico diferencial entre el síndrome de intestino irritable y las enfermedades inflamatorias intestinales. Una vez realizado el diagnóstico, la calprotectina fecal será usada para medir la actividad de la colitis ulcerosa y reducir la necesidad de pruebas más invasivas. [32]

La única forma de establecer el diagnóstico de colitis ulcerosa es mediante la endoscopia con toma de biopsias. Los hallazgos clásicos en la endoscopia incluyen eritema, pérdida del patrón vascular normal, granularidad, erosiones, friabilidad, sangrado y ulceraciones, las cuales estarán rodeadas por zonas inflamadas. [29][30]

En cuanto a la toma de biopsias, se ha descrito que se deben tomar al menos dos de las seis áreas diferentes, incluyendo aquellas áreas que muestren patrones normales, ya que hay muchos cambios que solo se podrán observar a nivel microscópico. [27]

En hallazgos histológicos se pueden encontrar distorsiones de la arquitectura de las criptas, acortamiento de la criptas, aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia, y disminuciones en las concentraciones de mucina. En la mayoría de los casos estas lesiones serán limitadas a la mucosa, no transmurales. [29][30][32]

Generalmente los exámenes imagenológicos están restringidos en la colitis ulcerosa, son más que todo usados en los pacientes con colitis ulcerosa severa aguda, donde las imágenes nos servirán para el seguimiento de megacolon tóxico. [29][32]

3.6 Tratamiento

Los objetivos en la terapia farmacológica de la colitis ulcerativa han evolucionado con el paso del tiempo, hoy las metas se centran en tratar los síntomas y tratar de inducir la remisión clínica con mejores resultados, que lleven a el mantenimiento de remisión

sin el uso de esteroides, a la disminución de hospitalizaciones y cirugías, así como a la curación de la mucosa con una mejora en la calidad de vida y tratando de evitar la discapacidad. [29][30]

El tratamiento médico de la colitis ulcerosa consiste principalmente en el uso de medicamentos tales como el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), los corticosteroides, los fármacos inmunosupresores y los anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral (TNF- α). [27][29][30][33]

El 5-ASA es el tratamiento de primera línea para la colitis leve-moderada, a dosis de 2-2.4 g para evitar los brotes de enfermedad, y pueden ser administrados como supositorios, enemas o por vía oral. [29][30]

La proctitis debe ser tratada en primera instancia con supositorios de 5-ASA, ya que van directamente al sitio de la inflamación y han demostrado mejor pronóstico que las formas orales. Por otro lado, para la colitis izquierda se debería considerar el enema de 5-ASA para que se pueda alcanzar la porción de la flexura esplénica, como también la toma de 5-ASA por vía oral dado que ha demostrado un mantenimiento de las remisiones en los pacientes que lo usan como tratamiento. [29][30]

En general, combinar la terapia oral con la rectal de los 5-ASA ha demostrado ser la más efectiva. La respuesta al tratamiento es usualmente a los 14 días de iniciado, pero se puede tomar de 6 a 8 semanas en inducir la remisión clínica de la enfermedad. [28]

En los casos donde el paciente no está respondiendo al tratamiento con 5-ASA, se recomienda el uso de corticosteroides. [29][30][33]

Los corticosteroides rectales se pueden tomar como segunda línea de tratamiento junto con el 5-ASA, la clínica y las pruebas endoscópicas han demostrado que hay incremento en las remisiones cuando se utiliza esta combinación. Los glucocorticoides sistémicos han demostrado efectividad para inducir la remisión clínica, la dosis inicial de prednisona suele ser de 40-60 mg/ día, la respuesta puede ser observada a las 2 semanas de iniciado el tratamiento y después de esto podemos empezar a bajar las

dosis de modo que quedemos con una dosis mínima necesaria para conservar la remisión de la enfermedad. [26][27][29][30]

Si bien, el 15% de estos pacientes van a necesitar ser hospitalizados y tratados con prednisona intravenosa (IV) ya que van a cursar con estadios severos de la enfermedad. [28]

Por otro lado, para el tratamiento de colitis ulcerosa moderada-severa, se usan las tiopurinas o los medicamentos inmunosupresores, o en los casos más severos, ambos. [29][30][33]

Las tiopurinas (Azatioprina, Mercaptopurina, etc.) puede usarse en aquellos pacientes dependientes de esteroides para mantener la remisión, la dosis de azatioprina es de 2,5 mg/kg por día, mientras que la de mercaptopurina es de 1-1,5 mg/kg por día. [29][30][33] Entre los efectos adversos de las tiopurinas se encuentran pruebas anormales de función hepática, pancreatitis, leucopenia, náuseas, vómitos, pérdida del cabello, fatiga y sensibilidad de la piel. [33]

Tanto la leucopenia como el aumento en la función hepática se ha demostrado que está relacionado con la actividad de las enzimas tiopurina metiltransferasa (TPMT), es por esto por lo que las guías actuales recomiendan realizar pruebas para probar la función de la enzima antes de iniciar el tratamiento con cualquiera de las tiopurinas. [28]

Así mismo, los medicamentos anti-TNF- α , como el infliximab, adalimumab, y golimumab, son muy efectivos para el tratamiento y mantenimiento de la colitis ulcerativa moderada-severa. Todos los anti-TNF, menos el infliximab, son anticuerpos completamente humanos y son autoinyectables. El infliximab es un anticuerpo quimérico anti-TNF, solo 75% de su composición es humano, mientras que el 25% restante es de origen murino y se administra por vía intravenosa. Este último ha demostrado ser más efectivo que el adalimumab y el golimumab en la curación de la barrera mucosa y en inducir la remisión clínica. [28]

Hay un gran número de efectos adversos con el uso de los anti-TNF, pero el más común es el riesgo a las infecciones. La mayoría de estas serán otitis media, sinusitis y resfriados comunes. Otros efectos incluyen un pequeño riesgo de melanoma y de linfoma y alteraciones en las pruebas hepáticas. [28]

Estudios recientes han demostrado que la combinación de los anti-TNF junto con las tiopurinas son un tratamiento más eficiente que si se tomaran cada uno por sí solo. [29][30][33]

Sin embargo, se ha descrito que pueden causar grandes efectos adversos, específicamente el riesgo de desarrollar linfoma hepatocelular de células T, sobre todo en pacientes que lleven más de 2 años de tratamiento combinado y que sean menores de 35 años. [28]

En los casos severos de colitis ulcerosa que no responde al tratamiento con corticosteroides intravenosos, se puede considerar la ciclosporina como una alternativa para la terapia de rescate. Induce una respuesta en 48 horas, pero no es considerada una solución a largo plazo ya que la opción de administración oral no proporciona un mantenimiento efectivo. [28] No obstante, cabe agregar, que en los pacientes con bajos niveles de magnesio y colesterol se debe evitar el uso de ciclosporina debido a un aumento en el riesgo de manifestaciones neurológicas. [32]

El Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une a integrinas, logrando bloquear la interacción entre las integrinas y la mucosa, resultando en la inhibición de la migración de linfocitos T impidiendo que la inflamación se perpetúe, este medicamento está aprobado en los casos moderados a severos y se está considerando en establecerlo como medicamento de primera línea para la colitis ulcerosa. [29][30][33] Es un anticuerpo completamente humano el cual se administra por vía endovenosa. Puede mostrar resultados en las primeras 6 semanas, pero su efecto principal no es visible hasta 4 a 6 meses después del inicio de la terapia. [28]

Se considera que el vedolizumab es el medicamento biológico más seguro para el tratamiento de la colitis ulcerosa, sin embargo, existe en pequeños porcentajes un

riesgo teórico de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección cerebral viral que ocasiona discapacidad grave y la muerte de la persona. [28]

Actualmente, el medicamento más nuevo para el tratamiento de colitis ulcerosa de moderada a severa es el Tofacitinib, el cual fue aprobado en 2018. Es un inhibidor de la janus quinasa, lo cual termina evitando la fosforilación y la activación de señales de transcripción que afectan a la actividad intracelular incluyendo la expresión génica. Ha demostrado ser eficaz en pacientes sin tratamiento previo de anti-TNF como en los que sí habían tenido exposición previa al mismo. Estudios recientes demostraron que el tofacitinib tiene rangos más altos en la inducción de la remisión clínica que otros fármacos. La respuesta inicial al fármaco puede observarse en las primeras 6 semanas post tratamiento. [28][33]

El tofacitinib tiene efectos adversos muy parecidos a los de los anti-TNF, los más comunes son el riesgo a las infecciones, específicamente la reactivación del herpes zoster. Para ayudar con este efecto adverso, los especialistas recomiendan la administración de la vacuna inactivada del herpes zoster antes de iniciar tratamiento con tofacitinib. [28]

Hoy en día, no se recomienda el uso de una dieta específica para el tratamiento de la colitis ulcerosa. La nutrición parenteral no tiene otro uso que no sea el soporte nutricional como tratamiento para pacientes con compromisos o enfermedad severa. [33]

Los pacientes con colitis ulcerosa grave aguda deben ser admitidos en un centro de atención terciaria para recibir tratamiento intrahospitalario. La colitis ulcerosa grave aguda está asociada a una mortalidad y morbilidad del 1% aproximadamente. Estos pacientes serán tratados inicialmente con corticosteroides endovenosos, a los que solo un 65% de ellos responderá. Para los pacientes que no muestren mejoría clínica a los 3 a 5 días de iniciado el tratamiento con corticosteroides endovenosos se les puede iniciar tratamiento de rescate con ciclosporina o un agente anti-TNF, las cuales han demostrado gran eficacia en el manejo de estos pacientes. Si no hay respuesta a ninguna de estas terapias médicas, se procederá a la realización de una colectomía.

Cualquier retraso en la cirugía puede aumentar las complicaciones post quirúrgicas y la mortalidad del paciente. [29][30]

A pesar de la gran cantidad de tratamientos médicos que existen para la colitis ulcerosa, aproximadamente el 15% de los pacientes requieren de procesos quirúrgicos para su enfermedad. [28]

El tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerosa se divide por sí es una emergencia, en los casos que amenaza la vida del paciente, urgencia, en los casos de los pacientes que acuden al hospital por empeoramiento del cuadro y no responden a la terapia medicamentosa intensiva, y la cirugía electiva. [27][29][30]

Las indicaciones para realizar cirugía incluyen el megacolon tóxico, la hemorragia no controlada, las perforaciones y carcinoma colorrectal o lesiones displásicas que no son susceptibles de extirpación endoscópica, así como también está indicada en los pacientes que tenga colitis ulcerosa refractaria a tratamiento médico. [28][29]

La cirugía que se realiza en la mayoría de los casos es la proctocolectomía restaurativa con anastomosis ileal con bolsa anal (IPAA). Cuando es de emergencia o de urgencia, generalmente se realizarán dos o tres etapas, empezando por una colectomía subtotal y la creación de una ileostomía temporal (primera etapa) con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones postoperatorias inmediatas, como la fuga anastomótica o la sepsis pélvica. [29]

Luego para la segunda etapa se crea la bolsa ileal y se anastomosa al canal anal por medio de una ileostomía de derivación, la cual será retirada para restaurar la continuidad intestinal en la etapa final. [29]

En general, la cirugía es bien tolerada, pero pueden existir complicaciones post quirúrgicas. Entre estas la pouchitis, la cual es una inflamación inespecífica de la bolsa ileal, es la más frecuente. Aproximadamente hasta un 46% de los pacientes que se someten a cirugía pueden padecer de al menos un episodio de pouchitis. Esta se presentará con una mayor frecuencia, incontinencia, urgencia o molestia abdominal que en los pacientes que no la padezcan. Se puede tratar con ciprofloxacino o

metronidazol por 2 a 4 semanas, siendo el ciprofloxacino más efectivo que el metronidazol. [28][29]

Entre las demás complicaciones tenemos las obstrucciones intestinales que pueden ocurrir en hasta el 15% de los pacientes después de realizarse la IPPA. A su vez, la sepsis pélvica será la complicación más grave y temprana en presentarse, es considerada la principal causa de falla de la bolsa. [30]

Las complicaciones a largo plazo incluyen las estenosis anastomóticas, la disfunción sexual, la falla de bolsa y un alto índice de infertilidad en las mujeres después de este procedimiento. [30]

El riesgo de cáncer colorrectal está aumentado en los pacientes con colitis ulcerativa de larga data en comparación a la población general sana. Se estima que tienen un riesgo del 8% después de 20 años de diagnóstico y uno de 18% después de 30 años con la enfermedad. El riesgo radica en que en los pacientes con colitis el cáncer de colon va a surgir de las zonas displásicas de la mucosa secundarias a la inflamación crónica que sufren estos pacientes. Es por esta razón que en los últimos años se ha recomendado el uso de colonoscopias de detección, con el fin de tomar varias biopsias para determinar el avance histológico de la enfermedad y poder hacer un diagnóstico oportuno de cáncer colorrectal. [30]

Para finalizar, actualmente existen una gran cantidad de nuevos fármacos encaminados a tratamientos más específicos de la enfermedad con el fin de aumentar la efectividad y las tasas de remisión clínica para la colitis ulcerosa. De igual forma, se tiene que llegar a nuevos parámetros para proporcionar una atención primaria y secundaria óptima para estos pacientes, con el fin de reducir los riesgos de morbilidad y de mortalidad que tiene esta enfermedad y de mejorar la calidad de vida de todos los pacientes con colitis ulcerosa. [29][30]

CAPÍTULO IV: ENFERMEDAD DE CROHN

4.1 Introducción

La enfermedad de Crohn es una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por una inflamación granulomatosa segmentaria y asimétrica del tracto gastrointestinal que tiene unos síntomas progresivos que evolucionan de manera fluctuante a daño intestinal y discapacidad. En la misma se puede ver afectado todo el tracto gastrointestinal, donde la porción que se afecta con más frecuencia es el íleon terminal y el colon. La mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn terminan desarrollando una gran cantidad de complicaciones, entre las cuales están las fístulas, los abscesos y las estenosis, que al final van a requerir de procedimientos quirúrgicos. [34][35][36][37][38]

En la enfermedad de Crohn no existe una distribución específica por sexo, se ha descrito que afecta a mujeres y hombres por igual. El inicio de la enfermedad por otro lado se ha especificado que ocurre de la segunda a la cuarta década de la vida, presentándose un pico en la población entre las edades de 50 y 60 años. [34][35][36][37][38]

En los últimos años, la incidencia y prevalencia ha ido en aumento, en su mayoría debido al aumento en la industrialización y la urbanización de distintos países. Es por esto que las prevalencias e incidencias más altas se encuentran en zonas urbanas y en países desarrollados que en zonas rurales o países en vía de desarrollo respectivamente. A nivel mundial las incidencias más altas se han documentado en Australia, Canadá, Nueva Zelanda y el Norte de Europa, siendo en este último donde se encuentra a su vez la prevalencia más alta de enfermedad de Crohn (322 casos por 100.000 habitantes). [34][35][36][37][38]

4.2 Etiología

Las causas específicas de la enfermedad de Crohn se desconocen, pero se cree que está relacionada con una interacción entre la predisposición genética del paciente, los factores ambientales a los que se exponga y la microbiota intestinal, lo que da como

resultado una respuesta anómala del sistema inmunitario, en específico, el que se encuentra en la mucosa y el epitelio intestinal comprometiendo de esta forma la función de barrera. [36][37]

En cuanto a la parte genética, hasta el día de hoy, se han descrito y confirmado 71 puntos de susceptibilidad en el cromosoma 17 para la enfermedad de Crohn. Se han descubierto alteraciones específicas en genes asociados a la respuesta inmune innata y a la función de las células Th17 (NOD2, IRGM, ATG16L1, HLA, STAT3, IL23R) así como también genes asociados a la producción de una capa mucosa anómala (MUC2). [36][37][39]

El tabaquismo se ha identificado como uno de los factores de riesgo principales en esta patología, se ha documentado que si la persona fuma tendrá 2 veces más riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn. A su vez, se han descrito ciertos factores protectores como lo son la lactancia materna exclusiva en la niñez, el vivir al aire libre, y el contacto con animales. [35]

La enfermedad de Crohn suele presentar sus primeras manifestaciones luego de una infección del tracto digestivo. Se ha descrito que esto puede deberse a que la infección causa un desequilibrio en la microbiota normal de la persona, lo que puede desencadenar todos los procesos fisiopatológicos que llevan a la inflamación presente en esta enfermedad. [39]

4.3 Fisiopatología

En la enfermedad de Crohn nos encontramos con dos alteraciones en las vías de respuesta inmune de la mucosa del intestinal. En la primera alteración nos encontramos con una función deficiente de la barrera epitelial. El epitelio intestinal secreta factores antimicrobianos como REG-3- γ y grandes cantidades de moco, lo cual crea una zona de amortiguación entre el contenido luminal y el epitelio. En la enfermedad de Crohn se presenta una interrupción de estas secreciones, dada por emulsionantes presentes en la dieta occidental o es interrumpida por mutaciones en el gen MUC2. [36][37][38]

La barrera epitelial realiza procesos de autofagia para defenderse, lo cual consiste en degradar los contenidos no deseados en el citoplasma evitando que exista la invasión bacteriana. Las mutaciones en los genes que están relacionados con la autofagia, como lo son IRGM y ATG16L1, impiden que este proceso se lleve a cabo por lo que los microorganismos no deseados ingresaran a las células y se activa por consiguiente la respuesta inflamatoria. [36][37]

Por otro lado, tenemos las mutaciones que ocurren en NOD2, IRGM, ATG16L1, las cuales van a causar alteraciones en las células presentadoras de antígeno, lo cual llevará a una reducción en la producción de proteínas antimicrobianas y células M. [36][37]

De este modo queda una barrera epitelial anómala que al interactuar con la flora bacteriana producirá una respuesta inmune proinflamatoria dada por las células dendríticas y los macrófagos, lo que induce a la creación de linfocitos T que expresan integrinas con lo que al llegar a la mucosa intestinal y tener contacto con MAdCAM-1 lleva a una proliferación de Th1 y Th17 los cuales no serán regulados por los T reguladores dado que sobrepasan su capacidad. Además de esto las células innatas al ver el desbalance contribuirá con la producción de citocinas proinflamatorias que perpetúan el estado de inflamación intestinal que al final me llevara al daño y lesión de la mucosa. [36]

Se ha descrito que la disbiosis juega un papel importante en la enfermedad de Crohn, dado que aproximadamente un tercio de estos pacientes tendrán una mayor abundancia de *Escherichia coli* invasiva adherente asociada a la mucosa, la cual se cruza con la barrera mucosa, se adhiere a esta e invade a las células epiteliales intestinales, para después replicarse en los macrófagos y secretar grandes cantidades de factor de necrosis tumoral (TNF) lo que llevará a la cascada inflamatoria causante de la enfermedad. Esta teoría a pesar de ser muy estudiada todavía no se ha traducido en la práctica, dado que todas las estrategias usada para combatir la enfermedad por esta vía, como el uso de probióticos y antibióticos, han fallado en el intento. [36]

4.4 Manifestaciones Clínicas

La Enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, usualmente se limita al intestino, donde puede ser ileocecal (40%), ileal (30%) o colónica (25%). Las lesiones presentadas suelen ser segmentarias, en la mayoría de los casos pueden verse involucradas todas las capas de la pared intestinal (transmural), y pueden ser lesiones múltiples y variadas en forma. [34][38]

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización, la severidad y el comportamiento de la enfermedad. Los síntomas más prevalentes son la diarrea crónica y el dolor abdominal en cuadrante inferior derecho. También se puede presentar con fatiga, anorexia, pérdida de peso y fiebre, en la presencia de este último siempre debemos sospechar una sepsis como posible complicación de la enfermedad. [34][35][36][37][38]

La hemorragia rectal y la diarrea con moco y sangre pueden ser síntomas representativos en los pacientes que tengan compromiso colónico y aproximadamente en un tercio de estos se van a presentar complicaciones tales como la estenosis en el íleon, la enfermedad perianal, los abscesos y las fístulas. [36]

Es muy frecuente que la enfermedad de Crohn esté acompañada de manifestaciones extraintestinales, se suelen presentar en el 30% de los pacientes, siendo el compromiso articular el más prevalente. Otras de las manifestaciones que se pueden encontrar son el eritema nodoso, el pioderma gangrenoso, la colangitis esclerosante primaria y la uveítis. [34][35][36][37][38]

Adicionalmente, los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un aumento en el riesgo de desarrollar cálculos biliares, cálculos renales, tromboembolismos y osteoporosis/osteopenia, los cuales son en consecuencia a la actividad de la enfermedad, la poca movilidad, el tratamiento con corticosteroides y la poca absorción de la vitamina D y calcio secundarios al compromiso intestinal. [38]

Como en la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn tiene una clasificación la cual nos ayudará a establecer la severidad de la enfermedad tomando las variables de la

edad en que se diagnosticó, la localización de las lesiones y los patrones de comportamiento de la enfermedad (Tabla 6). [35][36][37][38]

Tabla 6. Clasificación de Montreal para Enfermedad de Crohn

| | |
|----|-------------------------------|
| E1 | <16 años |
| E2 | 17 - 40 años |
| E3 | >40 años |
| L1 | Íleon |
| L2 | Colón |
| L3 | Ileocólica |
| L4 | Tracto digestivo superior |
| C1 | No estenosante o fistulizante |
| C2 | Estenosante |
| C3 | Fistulizante |
| P | Enfermedad perianal |

E: edad de diagnóstico; L: localización; C: comportamiento; P: variable que se puede agregar para hablar de enfermedad perianal.

Fuente: Realizada por el autor.

Para cuantificar el grado de inflamación en la enfermedad de Crohn se usan índices de actividad de la enfermedad. El que más se usa en la consulta es el índice de Harvey-Bradshaw, ya que es el más rápido y fácil de realizar, en él se contemplan las variables de bienestar general, dolor abdominal, número de deposiciones al día, presencia de masas abdominales y complicaciones encontradas en el paciente (Tabla 7). [37]

Tabla 7. Índice de Harvey-Bradshaw para actividad de la enfermedad de Crohn

| | |
|--------------------------------|--|
| Bienestar general | 0 bueno 1 compromiso leve 2 moderado 3 malo 4 muy malo |
| Dolor abdominal | 0 no hay 1 leve 2 moderado 3 intenso-severo |
| Número de deposiciones diarias | 1 punto por deposición |
| Masa abdominal | 0 ausente 1 sospecha 2 definida |

| | |
|----------------|--|
| Complicaciones | 1 artralgias 1 uveítis 1 eritema nodoso 1 Pioderma gangrenoso 1 fístula anal 1 otras fístulas 1 abscesos |
|----------------|--|

Puntaje: leve: <6; moderado: 6-12; severo: >12. Fuente: Realizada por el autor.

La gran mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen una enfermedad de leve a moderada, estos serán atendidos en los puntos de atención primaria y secundaria donde se podrá contar con la ayuda de gastroenterólogos para el manejo de esta. [40]

No obstante, hay un pequeño porcentaje de pacientes que van a requerir de atención más especializada a causa de brotes más severos de la enfermedad. Entre las manifestaciones que se pueden dar como resultado de brotes agudos severos de la enfermedad tenemos a la colitis aguda severa, la hemorragia intestinal, el megacolon tóxico, la obstrucción y perforación intestinal, enfermedad hepatobiliar y la formación de abscesos y complicaciones de la enfermedad perianal. [40]

Aunque se piensa que el megacolon tóxico y la colitis severa aguda son más frecuentes en la colitis ulcerosa, la verdad es que en hasta el 50% de los casos, la enfermedad de Crohn va a ser la causante. Los pacientes con colitis aguda severa suelen cursar con diarrea sanguinolenta de aparición abrupta y sangrado rectal, dolor o sensibilidad abdominal, vómitos, fiebre y anorexia. Es por esto por lo que se ha descrito que la atención y la toma de decisiones tempranas con respecto a estas

manifestaciones podría reducir los índices de morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedad de Crohn. [40]

4.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Crohn se va basa en varios parámetros entre los cuales entran la sintomatología, la radiografía, la endoscopia y los hallazgos histológicos. [36]

Se deberá realizar una historia clínica la cual se va a enfocar en la búsqueda de factores de riesgo tales como el tabaquismo, el consumo de drogas, el tipo de dieta del paciente, entre otros. Se debe interrogar al paciente sobre viajes recientes, infecciones gastrointestinales recientes y el consumo de algunos medicamentos. En el examen físico se buscará descartar la presencia de masas abdominales, de signos clínicos de anemia, deshidratación o desnutrición y posibles lesiones que hagan sospechar de la enfermedad perianal como lo son las ulceraciones en piel, lesiones en el canal anal y fístulas con la presencia o ausencia de abscesos. [36][37][38]

En los exámenes de laboratorio encontraremos mayormente trombocitosis, aumento en los reactantes de fase aguda, y anemia. Es importante buscar deficiencias de vitamina D y B12 e hipoalbuminemia ya que es un hallazgo muy común en los pacientes con enfermedad de Crohn, especialmente en aquellos en los que la enfermedad se encuentra localizada en el íleon. Se realiza un perfil hepático para descartar complicaciones extraintestinales tales como la colangitis esclerosante primaria. [36][37][38]

Los biomarcadores de heces, sobre todo la calprotectina fecal, se usan para detectar y evaluar la actividad de la enfermedad de Crohn, ya que presenta una alta sensibilidad y especificidad. [36]

Sin embargo, la endoscopia sigue siendo el Gold estándar para el diagnóstico de las enfermedades intestinales inflamatorias. Los hallazgos más relevantes serán la inflamación segmentaria y las ulceraciones longitudinales, pero estas últimas varían

mucho de tamaños y formas a lo largo de las zonas afectadas. También podemos encontrar la presencia de estenosis, fístulas y abscesos. [36][37][38]

Las características histológicas de importancia incluyen la visualización de un infiltrado inflamatorio focal, irregular y transmural crónico con un aumento de linfocitos, a su vez la metaplasia de la glándula pilórica y los agregados linfoides transmurales hacen parte de los descubrimientos más frecuentes. La marca histológica que más nos hará sospechar de enfermedad de Crohn será el granuloma epitelioides. [34][36][37][38]

Se tienen exámenes imagenológicos que sirven de complemento a la endoscopia. La ecografía abdominal con contraste es un método no invasivo de alta sensibilidad y especificidad la cual nos permite hacer una evaluación inicial de la enfermedad, la detección de fístulas, estenosis o abscesos y correlación con los resultados de las muestras tomadas por colonoscopia. Será útil principalmente para la evaluación del íleon terminal y el colon exceptuando la porción transversa del mismo. [37] [39]

La resonancia magnética será la técnica ideal para el seguimiento de la enfermedad, dado que está libre de radiación ionizante. Nos va a permitir detectar engrosamientos en la pared intestinal, afectaciones en la grasa mesentérica, cualquier adenopatía regional y complicaciones como los abscesos, las fístulas y las estenosis. En cuanto a enfermedad perianal, es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para detectarla. Se realiza administrando contraste por vía oral y endovenosa, y posee desventajas como la duración del examen, el costo y la accesibilidad. [37]

La tomografía computarizada será la prueba de elección en los casos que no se tenga disponibilidad de resonancia magnética, en situaciones severas que requieran un diagnóstico inmediato y en pacientes claustrofóbicos. Ofrece las mismas capacidades de detección de la resonancia con la diferencia que esta también puede detectar colecciones. En ella también se administra contraste endovenoso y oral, y su mayor desventaja es que usa radiación ionizante. [37]

En conclusión, los estudios imagenológicos nos ofrecen mejores resoluciones, con una sensibilidad alta para identificar inflamación que no se había podido detectar con otras

técnicas y su mayor uso radica en identificar la localización, la extensión y la actividad de la enfermedad, así como la presencia o ausencia de complicaciones. [37][39]

4.6 Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Crohn va a depender del alcance y la actividad de la enfermedad y de la presencia de complicaciones. El objetivo terapéutico está enfocado en inducir y mantenimiento la remisión clínica de la enfermedad, sanar la barrera intestinal y mejorar la calidad de vida del paciente. [36][37][38]

Tiempo atrás el tratamiento se iniciaba con aminosalicilatos, esteroides y tiopurinas, pero se demostró que esta estrategia terapéutica no lograba cambiar el curso de la enfermedad, por lo que el tratamiento evolucionó a bloquear la progresión de la enfermedad con el fin de evitar el desarrollo de complicaciones, discapacidad y daño intestinal. [36][37]

De este modo, hoy en día, los fármacos más utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Crohn son los corticosteroides, los inmunosupresores como las tiopurinas y el metotrexato, los biológicos como los anti-TNF y las moléculas anti adhesivas como el vedolizumab. Los aminosalicilatos han demostrado no ser efectivos para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en la enfermedad de Crohn por lo cual en la actualidad no son recomendados para el tratamiento de la enfermedad. [36][37][38]

Los corticosteroides son el tratamiento de elección para la enfermedad de Crohn activa. En los casos de compromiso ileocecal, se ha demostrado que la budesonida oral a una dosis de 9 mg/día es la más efectiva, por lo cual se ha determinado que sea el tratamiento de primera línea de la enfermedad en estadio leve-moderado. En los casos donde la enfermedad está localizada en otro sitio o la budesonida disminuyo su efectividad se recomienda el uso de glucocorticoide sistémico, en este caso prednisona en dosis de 1 mg/kg/día. [36][37][38]

No obstante, alrededor del 28% de los pacientes desarrollan dependencia a los esteroides, por lo que al mantener un consumo a largo plazo pueden llegar a

desarrollar efectos adversos como lo son la diabetes, la osteoporosis, la hipertensión y una mayor predisposición a infecciones. [36][37]

Los inmunomoduladores en la enfermedad de Crohn se usan como coadyuvantes ya que tienen un efecto de acción muy lento, por lo cual son el tratamiento de mantenimiento principal. La azatioprina a dosis de 2-2.5 mg/kg/día por vía oral es la elección cuando se logra la remisión clínica se ha logrado con corticoides sistémicos, la mercaptopurina será usada a dosis de 1-1.5 mg/kg/día cuando el paciente sea intolerante a la azatioprina. Las tiopurinas deben usarse con precaución ya que se ha descrito riesgo de linfoma, cáncer de piel no melanoma y displasias cervicales cuando los pacientes son menores de 35 años. [36][37][38] A su vez está recomendado realizar pruebas de actividad enzimática dirigidas a la tiopurina metiltransferasa, dado que la mayoría de los efectos adversos de estos medicamentos se fundamentan en una actividad baja de esta enzima. [36]

El metotrexato a dosis de 15 mg/ semana por vía intramuscular ha demostrado ser eficaz como tratamiento de mantenimiento, sobre todo en los pacientes que han sido refractarios o intolerantes a las tiopurinas. [36][37][38]

Tanto las tiopurinas como el metotrexato están indicados en los pacientes con dependencia a los corticosteroides, ya que posibilitan la interrupción de los corticosteroides y logran el mantenimiento de la remisión en aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn. [36]

Los anti- TNF son los fármacos más potentes que se tienen en la actualidad para tratar la enfermedad de Crohn por lo cual su uso está restringido a los pacientes en que las dos terapias previas (corticosteroides y tiopurinas) han fracasado. El infliximab ha sido el único medicamento que ha demostrado eficacia para el tratamiento de la enfermedad perianal (complicación importante de la enfermedad de Crohn). En los casos de enfermedad severa, se ha descrito el uso de anti-TNF junto con los inmunomoduladores ya que logran el mantenimiento de la remisión y sanar la mucosa. [36][37][38]

Actualmente existe un nuevo medicamento que ha demostrado eficacia en la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn refractaria y luminal. El vedolizumab, el cual es anticuerpo monoclonal, tiene como mecanismo de acción el bloqueo de integrinas lo que resulta en una actividad anti inflamatoria intestinal. Es por esto por lo que en los pacientes con actividad moderada a severa de la enfermedad que no respondieron a terapia combinada de anti-TNF con inmunosupresores o que perdieron la respuesta a estos medicamentos se les administra vedolizumab por vía intravenosa. [36][37][38]

Hay ciertos grupos de riesgo donde las medidas de tratamiento establecidas deben ser reevaluadas. Es esto en el caso de las embarazadas, donde la enfermedad de Crohn activa puede causar parto prematuro, bajo peso al nacer y hasta muerte fetal. Para las embarazadas la gran parte de medicamentos usados en la enfermedad de Crohn son seguros, excepto el metotrexato. El objetivo principal será controlar la enfermedad activa en la madre de forma efectiva, ya que, hablando en términos generales, la enfermedad de Crohn supera cualquier efecto adverso de la terapia médica. La cesárea será recomendada cuando la paciente padezca de enfermedad perianal activa. La exposición a inmunomoduladores y a los anti-TNF por sí solos no han demostrado retrasos en el desarrollo del feto en comparación con los que no fueron expuestos al medicamento. Sin embargo, las mujeres que usaron terapia combinada con anti-TNF y tiopurinas tuvieron una tasa mayor de partos prematuros y de bebés con bajo peso al nacer. De igual forma, aunque los anti-TNF puedan atravesar la placenta en el segundo trimestre del embarazo, este tratamiento a demostrado ser seguro a corto plazo, no obstante, es importante limitar el consumo en el tercer trimestre y aconsejar a la paciente sobre los riesgos y beneficios que puede tener con esta terapia. [38]

El otro grupo de riesgo son los niños y los adolescentes, en ellos la evolución de la enfermedad y los objetivos de tratamiento serán los mismos que en el adulto, pero se debe tener en cuenta problemas como el retraso del crecimiento, el retraso del inicio de la pubertad, así como también los aspectos psicosociales. Para inducir la remisión clínica, tanto la nutrición parenteral total como el uso de corticoides son efectivos independientemente de la localización o actividad de la enfermedad. De igual forma,

los efectos adversos de los corticosteroides siguen siendo significativos por lo que no es necesario conservar la prudencia en su uso. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn diagnosticada en la infancia van a necesitar del uso de inmunomoduladores para lograr el mantenimiento de la remisión clínica de la enfermedad, mientras que los que cursan con complicaciones necesitarán de un enfoque basado en el uso temprano de la combinación terapéutica entre las tiopurinas y los anti-TNF. La evidencia ha demostrado que los niños y adolescentes que reciben terapia con anti-TNF tempranamente tienen menos riesgos o probabilidades de desarrollar alguna de las complicaciones involucradas con la enfermedad de Crohn, en especial, disminuye su probabilidad de desarrollar complicaciones penetrantes. La meta será, en últimas instancias, optimizar el crecimiento de ese niño y limitar los efectos adversos del tratamiento elegido. [38]

Por otro lado, tenemos la enfermedad de Crohn fistulizante, en la que para iniciar un tratamiento adecuado y óptimo, se va a requerir de una evaluación cuidadosa de la localización, la extensión y de las posibles complicaciones de la fístula, es decir, la penetración de órganos o la presencia de abscesos. Si tenemos sospecha de fístulas internas o de fístulas perianales complicadas, las imágenes servirán de ayuda para guiar la terapia adecuada. Por otro lado, las fístulas perianales sin complicaciones pueden ser manejadas con colocación de seton, los abscesos y demás complicaciones requieren de intervenciones quirúrgicas además del uso de una terapia médica, que generalmente será una combinación de anti-TNF con tiopurinas y antibióticos. [39]

Los pacientes con enfermedad refractaria a tratamiento médico, que desarrollan abscesos o fístulas perianales complicadas que no quieren responder o no responden en su totalidad al tratamiento médico, que padezcan de estenosis fibroestenóticas que estén acompañadas de síntomas de obstrucción intestinal parcial o completa, o que tengan signos de displasias de alto grado o cáncer o en su defecto una combinación de varias de las anteriores son candidatos para cirugía. La decisión deberá ser tomada por un grupo multidisciplinario donde se incluyan la imagenología preoperatoria necesaria, así como también el consentimiento del paciente, un adecuado estado nutricional, y profilaxis antitrombótica. [36][37][39] Posterior al procedimiento quirúrgico

se administrarán tiopurinas o anti-TNF dado que han demostrado aumento en la prevención de recurrencias postquirúrgicas. [39]

En la actualidad numerosos fármacos dirigidos a varios aspectos involucrados en el proceso inflamatorio de la enfermedad de Crohn están siendo evaluados y probados, estos irían dirigidos a interleucinas 6, 10, 11, 12, 17 y 23, al interferón γ , y a la inducción del crecimiento de nuevas células epiteliales con el fin de restituir la barrera mucosa. Los anticuerpos p40 dirigidos a inhibir las interleucinas IL-12 e IL-23 (briakinumab y ustekinumab) están siendo probados en la enfermedad de Crohn dado que en estudios recientes han demostrado mejores resultados para la remisión a los 4–6 meses y, por lo tanto, se podrían desarrollar como agentes de mantenimiento de remisión en lugar de agentes de inducción. [39]

Para finalizar, en el caso de tener pacientes con manifestaciones extraintestinales, los tratamientos van a variar dependiendo de la clínica adyacente que se presente. En el caso de las artropatías, estas serán manejadas con AINES, preferiblemente inhibidores de la COX2, fisioterapia y en los casos de espondilitis anquilosante se seguirán usando los anti-TNF. [39]

En los pacientes que tengan enfermedad de Crohn y desarrollen osteoporosis se debe complementar la terapia de corticosteroides de la enfermedad con calcio y vitamina D o en su defecto recibir una dosis de bifosfonato antes de iniciar el tratamiento con esteroides. [39]

Para concluir, la enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica y progresiva que poco a poco va deteriorando la vida cotidiana del que la padezca, tanto en su desempeño laboral como en su vida social y familiar, disminuyendo de este modo la calidad de vida de la persona y aumentando las probabilidades de afectaciones psicológicas, por lo que se debe mejorar la vigilancia médica en estos pacientes, las opciones de tratamiento de la enfermedad para que se puedan llegar a desarrollar terapias farmacológicas más óptimas y oportunas que lleven a la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica de la enfermedad de Crohn. Todo esto con el fin de disminuir las formas de enfermedad severa, las

manifestaciones extraintestinales y sistémicas, las complicaciones, los procedimientos quirúrgicos y la mortalidad y morbilidad en estos pacientes.

CAPÍTULO V: ÚLCERA PÉPTICA

5.1 Introducción

Se define como una pérdida de tejido delimitada, que se localiza en tracto digestivo expuesto a las secreciones de ácido clorhídrico, es decir, el tercio inferior del esófago, el estómago, duodeno proximal, e incluso el divertículo de Meckel cuando presenta mucosa gástrica.[41] Alcanza las capas mucosa, submucosa y muscular.[42] Se puede realizar una clasificación según su ubicación: Gástrica y/o duodenal; y según su causa probable: Primaria o secundaria. [41] En el 95% de los casos es de localización bulboduodenal. [42]

- Cuando tiene localización gastroduodenal, presenta características heterogéneas y se evidencia entre el 5 al 10% de la población adulta. En el caso de los niños, el diagnóstico dependerá de las técnicas endoscópicas disponibles, no obstante, no hay conocimiento certero sobre su incidencia, considerándose en valores de 4 a 7 casos nuevos por año. [41] Puede aparecer en cualquier edad de la vida, principalmente en el sexo masculino, siendo su síntoma principal es el dolor en el epigastrio. [42]
- + Primaria: Sucede cuando no hay concomitancia con enfermedades sistémicas. Mayor predominio en hombres.
- + Secundaria: Se relaciona con patologías agudas como sepsis, trauma craneoencefálico, quemaduras, acidosis, hipoglucemia, shock, insuficiencia respiratoria y el uso de ácido acetil salicílico (AAS), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o corticoesteroides. También puede evidenciarse en pacientes con: fibrosis quística, diabetes mellitus, enfermedad de Crohn, enfermedad de células falciformes y lupus eritematoso sistémico. Mayor frecuencia desde el nacimiento a los 6 años. [41]

El principal agente causal es el *H. pylori*, se considera que después de los 60 años el 50% de los adultos son seropositivos a esta bacteria.[43]

Una forma rara de presentación es el Síndrome de Zollinger-Ellison, en donde un tumor secretor de gastrina de ubicación pancreática o duodenal desencadena la producción de múltiples úlceras en las zonas antes mencionadas y se acompaña de diarrea acuosa. Este síndrome se debe sospechar en aquellos pacientes con múltiples úlceras de localización atípica y que sean seronegativos a *H. pylori* y refractarios al tratamiento con IBP, el diagnóstico se hace con la medición sérica de gastrina. [41] Otros estados hipersecretorios son: la hiperplasia de las células G antrales, mastocitosis sistémica, leucemia basofílica, fibrosis quística, síndrome de intestino corto e hiperparatiroidismo. [44]

Con una detección temprana se puede disminuir la carga de la enfermedad y se da una reducción de la probabilidad de complicaciones. Se caracteriza por la presencia de síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos y síntomas de reflujo y se considera precursora de hemorragia digestiva alta y perforación, que presentan una alta morbimortalidad. Por lo tanto, se considera que estos pacientes van a presentar una calidad de vida relacionada con salud mucho peor comparada con el resto de la población, su principal impacto es en la productividad en el diario vivir. [45]. Existe evidencia que sustenta que en aquellos pacientes con un sangrado de úlcera péptica después de 30 días se da un aumento de la mortalidad si se suspende el tratamiento con ácido acetil salicílico.

Según la normativa de EE. UU. se recomienda la terapia para protección gástrica para aquellos pacientes con riesgo de hemorragia de vías digestivas y que toman AAS y/o AINES como aquellos mayores de 65 años. [45]

A nivel mundial, la prevalencia de úlcera péptica es de 10%, úlcera duodenal 11% y úlcera gástrica 1.2%. [46] A medida que aumenta la edad, se presenta un aumento de la prevalencia; en países desarrollados esta es de 20% en menores de 30 años y 50% en mayores de 60 años y en subdesarrollados es de 60-85% en menores 30 años; por lo que se considera que se debe a las condiciones higiénicas de estos países. [47]

5.2 Etiología

1. *Helicobacter pylori*

Es una espiroqueta Gram negativa. Existe una alta prevalencia, se piensa que puede ser debido a una transmisión persona a persona por vía fecal o respiratoria, también existe evidencia de hallazgos de esta bacteria en la placa dental subgingival de un paciente, donde se aisló también en biopsias gástricas. Otra forma de transmisión postulada por Vaira consiste en una posible zoonosis, debido a que se encontró anticuerpos anti H. pylori en residuos de un matadero y los trabajadores; no obstante el diagnóstico certero era con biopsia del estómago de los animales involucrados, lo que no fue posible. [43] La transmisión fecal se asocia a países subdesarrollados y la selecciona como responsable de infección comunitaria; por otro lado, la transmisión oral es más frecuente en países desarrollados y se asocia a infección intrafamiliar. [47] Se dice que más del 90% de los pacientes con úlcera duodenal la presentan y entre el 70 a 90% de los que presentan úlcera gástrica.[41]También, en algunos casos ha sido asociada con la presencia de vómitos persistentes. Es importante recalcar, que después de su erradicación, es evidente la resolución de los eventos fisiopatológicos que genera, confirmando su responsabilidad en la patogenia. No obstante, a pesar de todo lo mencionado anteriormente, no se considera como el principal agente etiológico en la formación de una úlcera péptica, pero en el caso de la gastritis se considera que si se cumple su participación aislada. [43] En adición, gran parte de las personas seropositivas a esta bacteria, no presentan ninguna manifestación clínica, pocos son los que desarrollan una úlcera péptica, e incluso, existe un pequeño grupo que presenta gastritis crónica atrófica, aumentando el riesgo de adenocarcinoma gástrico.[47]

2. Factores del individuo

Según estudios el 75% de niños con úlceras duodenales, presenta familiar de primer grado afectado. También, aquellos pacientes de grupo sanguíneo O y positivos a HLA-B8 y HLA-B12 con respecto al resto de la población. [41]También se ha asociado la edad mayor de 65 años y el tabaquismo. [46]

En aquellos pacientes que tienen cepas con genes VacA S1 y cagA, va a haber una mayor frecuencia de infección de úlceras duodenales y mayor grado de inflamación gástrica. [47]

Las personas fumadoras tendrán un aceleramiento del vaciado gástrico y una disminución del bicarbonato pancreático. En el caso del alcohol, es nocivo para la mucosa gastroduodenal.

Las situaciones estresantes que pueden estar implicadas en el desarrollo de una úlcera péptica son las quemaduras, trauma craneoencefálico, cirugías y enfermedades médicas severas. En el caso de la úlcera de Cushing (solitaria y profunda, sujeta a perforación), va a estar relacionada con tumores o daño cerebrales y las úlceras de Curling, serán relacionadas con quemaduras extensas. En estos pacientes con úlceras por estrés, es frecuente encontrar hemorragias de vías digestivas altas, sobre todo en niños severamente enfermos en unidades de cuidados intensivos, por lo que se hace una relación entre enfermedades severas y disminución del pH gástrico con un alto riesgo de úlceras gástricas y hemorragias. [44]

3. Factores exógenos

Se sabe que aquellos pacientes fumadores presentan una curación lenta y una mayor recurrencia; el uso de AAS y AINES se asocian con injurias de la mucosa gástrica y los corticosteroides con úlcera duodenal.

Tomando en cuenta que los AINEs van a inhibir la síntesis de prostaglandinas, como resultado habrá un descenso en la resistencia de la mucosa, debido a una disminución del flujo sanguíneo y una inhibición de la secreción del moco y bicarbonato, dada por el bloqueo en la síntesis de estos péptidos. [41]

Según un estudio de Reino Unido, los principales factores de riesgo para la presentación de úlcera péptica son: antecedente de úlcera péptica, uso repetitivo de AINES, corticoesteroides o agentes supresores de ácido, tabaquismo, estrés, depresión y anemia.

Otros factores etiológicos implicados son la cirrosis hepática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, gastritis alérgica y eosinofílica, infección por citomegalovirus, Epstein Barr, VIH, herpes simplex, influenza, sífilis, *Cándida albicans*; gastropatía urémica y biliar, enfermedad celíaca, trastornos autoinmunes, enfermedad de Crohn, agentes de quimioterapia como 5-fluorouracilo, metotrexato y ciclofosfamida; la radiación local que causa daño de la mucosa y se puede traducir en úlceras duodenales; y por último, el uso de cocaína o crack que generan vasoconstricción, que al disminuir el flujo sanguíneo, pueden causar un gran daño de la mucosa. [44]

5.3 Fisiopatología

Se considera que su base es un desequilibrio entre factores protectores y factores nocivos, que serán descritos a continuación: [41]

- Implantación de la bacteria en la mucosa gástrica

Este se puede considerar como el inicio de la gastritis, que se puede ver favorecida por unos factores potenciadores como los que inducen el daño de la mucosa (AAS) o afectan su integridad, síntesis o secreción (estrés, tabaquismo, ingesta de bebidas alcohólicas). Dada esta colonización, puede que la bacteria permanece sin causar lesiones, no obstante, según las condiciones inherentes al sistema inmune del paciente o su ambiente gástrico, puede producirse la gastritis; donde la severidad va a depender de los factores predisponentes, el grado del inóculo o su virulencia. Es posible, que en pacientes asintomáticos o con manifestaciones leves, se de una remisión espontánea de la enfermedad. [43]

- Mucólisis gástrica debido a enzimas bacterianas

El HCl y el pepsinógeno I son producidos, respectivamente, por las células parietales y principales de la mucosa del cuerpo y fondo del estómago; esto va a ser estimulado por la histamina, acetilcolina (que junto con el HCl incentiva la producción de pepsina para que escinda al pepsinógeno) y gastrina; desencadenan una serie de situaciones que llevará a que se de un estímulo de la bomba potasio - H⁺ - ATPasa, resultando en una disminución del pH gástrico. [41] Con respecto a la *H. Pylori*, existe la creencia errónea de que el ambiente alcalino es el perfecto para el crecimiento bacteriano; lo que en realidad está involucrado en la patogenia es la existencia de una enzima

llamada ureasa, que hidroliza la urea de los espacios intercelulares de la mucosa, convirtiéndola en amonio y dióxido de carbono, lo que es capaz de neutralizar el microambiente; no obstante, este proceso puede llevar a un censo de un pH alto en el estómago, lo que es el estímulo para que las células G produzcan gastrina y así se de la producción de ácido, pero la bacteria de nuevo neutraliza esta respuesta con el bloqueo de la retroalimentación negativa; lo que genera una persistencia del estímulo de las células G, lo que se traduce en hiperacidez y altos niveles de gastrina séricos. [43]

Como barrera protectora, existe una capa de bicarbonato mucoso que cubre la superficie duodeno-gástrica, para evitar la difusión de los protones hacia el epitelio y amortiguarlos con el bicarbonato. [41] Entonces, debido a la acción de enzimas extracelulares parecidas a la pepsina, la bacteria es capaz de hidrolizar el moco para poder navegar en él. En este proceso, el epitelio estará expuesto al ácido clorhídrico y la pepsina. [43]

- Acción citotóxica de la bacteria

La presencia de toxinas dañinas sustenta la existencia de lesiones degenerativas en la mucosa, destacando que en esa úlcera pueden encontrarse cepas toxigénicas distintas a la de la gastritis o las de los individuos que no presentan síntomas. [43]

- Adhesividad de la bacteria a las células epiteliales gástricas

La adherencia de las células bacterianas se puede considerar mecanismo precursor de la colonización y factor involucrado en el daño celular. Tiene como diana un glicopéptido de la mucosa que se encuentra más que todo en el antro y en cantidades mayores en adultos.[43]

- Incremento del pH en el entorno de las células G, manteniendo un estímulo constante en la producción de gastrina y por ende de HCl.
- En la úlcera duodenal podría ocurrir algo similar sobre los islotes previamente existentes de epitelio gástrico, producto de una metaplasia.

Se ha descrito que existen diferentes inmunotipos según la presencia o no de síntomas, también existen distintos biotipos según la actividad metabólica. [43]

Normalmente, se piensa que la úlcera duodenal primaria tiene mayor asociación con el aumento de los factores nocivos de la mucosa. La úlcera gástrica primaria y la úlcera duodenal secundaria suelen darse como respuesta a alteraciones en los mecanismos de defensa.

Los antecedentes familiares se asocian más en niños con úlceras duodenales que en los que presentan localización gástrica.

En síntesis, los principales cambios involucrados son: un aumento de secreción de ácido y pepsina, de la masa de células parietales y de la sensibilidad de la célula parietal al estímulo de gastrina; control deficiente en la regulación de liberación de gastrina a través del pH ácido, vaciado gástrico acelerado y disminución en la producción de bicarbonato por el duodeno con una deficiencia duodenal del HCl.

Los niños con úlcera duodenal primaria, secretan más ácido en el ayuno y postprandial. En el caso de los adultos, presentan un vaciamiento gástrico tardío y reflujo biliar duodenogástrico. [41]

Existe la hipótesis, donde la *H. pylori* coloniza áreas de metaplasia gástrica en el duodeno, en donde se generará una duodenitis crónica, que favorece el flujo de hidrogeniones y la ulceración.

También se sabe que la *H. pylori* presenta una aumentada actividad de N-alfa-histamina metiltransferasa, que aumenta la N- metilhistamina y que afecta negativamente la secreción de somatostatina, por lo que disminuye su protección. [47]

5.4 Manifestaciones Clínicas

- Úlcera péptica primaria

Presenta una alta morbilidad, sin embargo, gracias a los supresores de ácidos, generalmente no hay mortalidad. Normalmente, tiene un curso crónico con etapas de presentación de síntomas durante horas a días y etapas sin síntomas que tienen una duración de días a meses. Los principales síntomas son hemorragia de vías digestivas alta presentada como hematemesis o melena, epigastralgia tipo urente o cólico, sin predominio horario, que mejora tras la ingesta de alimentos; eructos, pérdida de peso y lo más frecuente son los episodios eméticos.

- Úlcera péptica secundaria

Se manifiesta con una hemorragia de vías digestivas alta, acompañada de un dolor abdominal en hipocondrios y epigastrio y episodios eméticos no sanguinolentos. Mientras más extensa y profunda sea el sangrado, mayor son las posibilidades de perforación; si se trata el factor predisponente y hay curación, no hay recidiva. [41]

En general, normalmente se observa la dispepsia acompañada o no de una hemorragia digestiva. Xia y col evidenciaron que la dispepsia es un motivo de consulta raro en aquellos pacientes que al realizarles una endoscopia se les determinó la ausencia de *H. pylori* en las lesiones ulcerosas. También, otros autores señalan que estas úlceras seronegativas para *H. pylori* se manifiestan más que todo con hemorragia digestiva alta, lo que nos direcciona en cuestionarnos el método diagnóstico correcto, dado que la prueba de ureasa puede conllevar a falsos negativos. [48]

Las complicaciones más comunes en el 20-25% de los pacientes es la hemorragia, siendo predominante en pacientes con úlcera gástrica; más del 50% de los pacientes presentan recidiva a los 10 a 15 años; se encuentran principalmente en riesgo los mayores de 60 años de edad con comorbilidades asociadas como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica o neoplasias.

La otra complicación importante en más del 40% de los pacientes es la recurrencia con o sin sangrado, en el caso de la úlcera duodenal existe un 37% de recurrencia sin sangrado y con tratamiento, y del 63% sin tratamiento; en la úlcera duodenal, la recurrencia es de 9 a 36% dependiendo de si hubo tratamiento o no. [46]

Pueden haber desarrollo de procesos malignos como adenocarcinoma gástrico.

Cuando los pacientes presentan una perforación, su manifestación clínica principal será un dolor abdominal súbito y de alta intensidad.

Signos de alarma: Sangrado, anemia, saciedad temprana, pérdida de peso no explicada, disfagia progresiva u odinofagia, vómitos recurrentes y antecedentes familiares de cáncer gastrointestinal. Si se presentan en pacientes mayores de 45-50 años, se debe hacer una endoscopia temprana. [44]

5.5 Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas pueden dividirse en invasivas y no invasivas. [47]

- Pruebas invasivas: Se realizan en fragmentos de biopsias gástricas, que fueron tomadas con endoscopia, que es la principal herramienta para evaluar pacientes con esta patología, en un estudio realizado el 86.1% de los pacientes presentaba dispepsia no ulcerosa y el 13.9% si tenía ulcera.[49] Con este procedimiento, se logra cualificar la lesión (si esta curada o inactiva), ver la presencia de sangrado, hacer biopsia y diagnóstico histopatológico y cauterizar sangrados. [41]

Histopatología: La histología presenta una sensibilidad de 85-95%, se realiza con tinción de Giemsa, Gram o Warthin-Starry. [47] El sitio más afectado es el antro gástrico, pero eso no exceptúa la presencia de la bacteria en otros lugares, ya sea del estómago, o del duodeno o esófago, de hecho, se ha hallado en un divertículo de Meckel. En la mucosa, suele observarse cambios inflamatorios compatible con infiltración de polimorfonucleares en la lámina propia y posiblemente el epitelio; donde se evidencian gran cantidad de bacilos. También, puede haber pérdida de la producción de moco, donde se observan parches de mucosa necrosada e injuria epitelial, que permiten la entrada de las células inflamatorias a las paredes gástrica, y hasta puede haber penetración de la submucosa en pacientes inmunocomprometidos. [43]

Cultivos y aislamiento de colonias: Con una sensibilidad de 60-90% que varía según el cultivo, busca identificar la resistencia a antibióticos. [47] Es el “gold standard” además de la tipificación de las cepas, va a permitir la realización de antibiograma, pero al ser muy costoso, solo se utiliza en centros investigativos. [41]

Test de ureasa rápida: Tiene una sensibilidad de 90%, es una prueba de corta duración que tiene como objetivo dilucidar la presencia de amonio derivado de la

actividad de la enzima bacteriana ureasa. [47] Usa como sustrato agar, urea y un indicador de pH que es el fenol rojo, si en la muestra tomada esta presente la bacteria, se hidroliza la urea en amoniaco y el dióxido de carbono, se alcaliniza el pH y el color del agar pasará de amarillo a rosa; todo en 24 horas. [41]

Citología rápida: Posee una sensibilidad de 90%, se realiza un cepillado del antro gástrico y su tinción. [47] Aunque en el microscopio convencional no son visibles los cambios en las células epiteliales, al microscopio electrónico es fácil observar vacuolización tubulovesicular, muchos fagolisosomas y signos de destrucción. [43]

Reacción en cadena de la polimerasa: Se puede tomar fragmentos gástricos, jugo gástrico, saliva y heces, para detectar directamente la bacteria. Sin embargo, constituye una técnica de alto valor económico y no se usa en el diario vivir. [41]

- Pruebas no invasivas

Serología: Detecta anticuerpos IgG o IgA contra antígenos de superficie de la H. pylori, estos persisten hasta un año tras la erradicación, por lo que pueden haber falsos positivos, tiene una sensibilidad de 95%. [47] Es el test más usado en epidemiología, pero no como diagnóstico de un individuo. [41]

Prueba de aliento con urea: Se puede administrar urea marcada por carbono 13C o 14C vía oral y la ureasa produce CO2 marcado en el aire espirado, presenta una sensibilidad entre 90 a 100%. [47] Consiste en la toma de muestras de aliento antes y media hora después de la ingestión de urea marcada con carbono, se evalúa la diferencia de excreción de dióxido de carbono en las dos muestras. Constituye la prueba perfecta para evaluar la erradicación bacteriana, por lo que se debe hacer 4 semanas tras la administración del tratamiento antibiótico. [41]

La clasificación de la gastritis es:

- Tipo A: Localizada a nivel del fondo y cuerpo gástrico, relacionada con patologías que comprometen el sistema inmune.
- Tipo B: Relacionada con H. pylori, tiene múltiples focos, centrándose en el antro; su severidad va desde aguda superficial hasta crónica activa con atrofia de glándulas. [43]

En aquellos casos con sospecha de perforación, la radiografía de abdomen simple evidenciara un neumoperitoneo. [41]

5.6 Tratamiento

1. Cambios en estilos de vida

Se debe evitar el consumo de AINES, aspirina, alcohol, tabaco y cafeína. También, la obesidad ha demostrado estar implicada en el desarrollo de úlcera péptica, por lo que se considera beneficioso la pérdida de peso. Por otro lado, la reducción del estrés puede ser recomendada en casos particulares, pero no es de rutina. [44]

2. Manejo farmacológico

Se busca realizar un tratamiento antibiótico para erradicar la presencia del principal agente causal: *Helicobacter pylori*; con esto se busca una disminución de la recurrencia, y una mejora de la lesión histológica con la consecuente aceleración del proceso de cicatrización. No obstante, a pesar de la eliminación del microorganismo, se han visto ciertas desventajas como la aparición de cepas resistentes, principalmente al metronidazol; presentación de efectos secundarios a la variedad de medicamentos, poca evidencia sobre la formulación correcta del fármaco. Por esto, se considera que el “medicamento perfecto” es aquel que ingresa correctamente en la mucosa gástrica y permanece un periodo de tiempo necesario para que cumpla su función pero no sé de un absorción sistémica, es estable al pH ácido y tiene actividad bactericida frente al microorganismo. Se consideran posibles medicamentos de elección: el imipenem, la ampicilina, el ciprofloxacino.

Atherton evidencio que después de una semana de manejo con amoxicilina (para la que aún no existen cepas resistentes) y cimetidina, la *H. pylori* permaneció en el fondo y a veces en el cuerpo, mientras que fue eliminada del antro.

Debido a la poca eficacia de esta monoterapia, se sugiere la realización de un tratamiento doble formado por omeprazol a dosis altas y un antibiótico (amoxicilina o claritromicina) o una sal de bismuto y un antibiótico.

En el caso de la pauta triple, se puede dar la combinación de una sal de bismuto, metronidazol y un antibiótico (se reporta que los mejores resultados son con tetraciclina) o la combinación de furazolidona, metronidazol y amoxicilina. A pesar de todo esto, en el caso del primer conjugado mencionado, su eficacia se ve limitada por la alta resistencia al metronidazol (que depende de la zona geográfica y puede ser reemplazado por eritromicina o claritromicina) y en el caso de las tetraciclinas, no se

pueden usar en embarazadas y niños, y , tienen la susceptibilidad a ser queladas con metales pesados, por lo que administrarlas con sales de bismuto puede bajar su biodisponibilidad. [47]

Cuando en el paciente no es posible detener el consumo de AINES, en mayores de 60 años, con antecedentes o complicaciones de úlcera péptica y con tratamiento de esteroides o anticoagulantes; se recomienda la administración de misoprostol 100-200 mcg VO c/6h o de IBP (Omeprazol 20 a 40 mg VO diario o Lansoprazol 15-30 mg VO diario) como profilaxis, aunque se haya erradicado la H. pylori. También en aquellos pacientes con alto riesgo se sugiere el tratamiento antisecretor durante 1 año. Por otro lado, los antagonistas del receptor H2, son indicados para el tratamiento de una úlcera duodenal sangrante, que ha sido suprimida durante larga data por IBP.

A continuación se presentan las dosis recomendadas para el tratamiento de erradicación del agente patógeno, todas estas se deben administrar por un tiempo de 14 días. (Tabla 8) [44]

| Triple terapia | Alternativa triple terapia | Cuádruple terapia (pacientes con falla terapéutica) |
|--|---|--|
| Omeprazol 20 mg c 12 h / Lansoprazol 30 mg c 12 h /Rabeprazol 20 mg c 12 h / Esomeprazol 40 mg c 24h VO + Claritromicina 500 mg VO c 12 h Y Amoxicilina 1 g VO c 12 h | Omeprazol 20 mg c 12 h/ Lansoprazol 30 mg c 12 h/ Rabeprazol 20 mg c 12 h/ Esomeprazol 40 mg c 24h VO + Claritromicina 500 mg VO c 12 h Y Metronidazol 500 mg VO c 12 h | IBP a dosis estándar o ranitidina 150 mg VO c 12 h + Sales de bismuto 525 mg VO c6h + Metronidazol 500 mg VO c6h + Tetraciclina 500 mg VO c6h |

Tabla 8: Dosis de tratamientos para úlcera péptica

Fuente: Realizada por el autor.

3. Manejo endoscópico

Realizar una detección temprana de la úlcera péptica, conlleva a una disminución de los días de hospitalización, por la detección temprana de los pacientes calificados de bajo riesgo. Los que se denominan de alto riesgo, son aquellos que presenta una hemorragia activa, un vaso sanguíneo visible o cicatrización reciente. Los manejos endoscópicos sugeridos son la terapia de coagulación, clips hemostático, coagulación con argón plasmático y terapia combinada.

Los clips hemostáticos han tenido éxito en el clampeo de una úlcera sangrante con dos clips unidos; en el caso de los pacientes con úlceras de alto riesgo, hacer una terapia combinada con epinefrina es muy eficaz. No obstante, no se ha determinado si el clip hemostático o la coagulación térmica es mejor, todo va a depender del criterio médico. [44]

4. Manejo quirúrgico

Esta indicado cuando hay fracaso de la hemostasia, sangrado recurrente y en caso de perforación de úlcera péptica, pero es poco usual, debido a que el manejo farmacológico por lo general es exitoso. Este procedimiento va a depender de la clasificación y la localización de la úlcera. En adición, para los pacientes con úlcera péptica complicada o persistentes se sugiere vagotomía y piloroplastia, vagotomía y antrectomía con reconstrucción gastroduodenal o gastroyeyunal; o vagotomía selectiva.

Este manejo se contraindica cuando la perforación es muy extensa, está en una zona posterior o el paciente esta inestable [44]

Complicaciones:

Las escisión de los troncos vágales anterior y posterior pueden llevar al desarrollo de un íleo postoperatorio. También se incluyen la neumonía, infección de la herida, absceso abdominal, problemas cardíacos y diarrea postvagotomía. [44] Otras complicaciones son la evisceración, alteraciones cardiacas, sepsis abdominal o alteraciones renales. [50]

CAPÍTULO VI: CORRELACIÓN TRASTORNOS DE ESTRÉS, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Los estresores psicosociales están relacionados con exacerbaciones de la sintomatología en diversas patologías gastrointestinales de tipo funcional. [51]

El estrés, definido como una amenaza aguda (real o percibida) al homeostasis del organismo, genera respuestas adaptativas cuyo objetivo es la defensa de la estabilidad del ambiente interno para garantizar la supervivencia del individuo. Antes, los factores psicológicos eran considerados entidades completamente separadas y no relacionadas con la enfermedad orgánica de base, sin embargo, ese paradigma ha cambiado con el porvenir de la comprensión de la neurobiología e interacciones intestino-cerebro. [52]

Muchas situaciones estresantes en la vida están asociadas al inicio o exacerbación de múltiples enfermedades del sistema digestivo, incluyendo patologías gastrointestinales funcionales como el SII y la ERGE; enfermedades gastrointestinales inflamatorias como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, y otras como úlceras pépticas. [52] Los pacientes con SII tienen comorbilidades psiquiátricas -trastorno de pánico, ansiedad y depresión- en un 50-90% de los casos. [53] Diversas investigaciones han reportado que las personas con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn tienen una prevalencia más alta para trastornos de ansiedad y depresión que el resto de la población [54], con tasas tan elevadas como 50% de ansiedad y hasta 70% de depresión en pacientes con enfermedad de Crohn en período de remisión [55]. También, se han visto niveles más elevados de estrés percibido en pacientes con esofagitis por reflujo, sugiriendo que el estrés psicosocial tiene un posible rol en la manifestación de la sintomatología y la evolución de la enfermedad. [56] De hecho, los episodios estresantes relacionados a condiciones de trabajo tienen una correlación directa con síntomas gastrointestinales reversibles; y a su vez, los niveles de estrés percibido son mayores a medida que incrementa la edad del paciente; también se evidenciaron cambios significativos en el hábito intestinal, consistencia de las heces e intensidad del dolor abdominal durante condiciones estresantes [57].

La relación o eje intestino-cerebro es bidireccional, en el que un cerebro afectado influye en el intestino, y viceversa, un intestino enfermo afecta las señales enviadas al cerebro. Por lo tanto, un intestino afectado puede ser la causa de trastornos de estrés, ansiedad y depresión. El sistema nervioso entérico, presente en toda la extensión de la pared intestinal, es el encargado de controlar los complejos aspectos de la digestión, en conjunto con el sistema nervioso central, con el cual está conectado por el sistema nervioso autonómico, y a través de neurotransmisores como la serotonina y la acetilcolina, se comunican mediante los nervios simpáticos y parasimpáticos. Como resultado, los factores emocionales y psicosociales afectan directamente la fisiología intestinal y los síntomas del paciente, por lo cual, pueden alterar la motilidad del tracto gastrointestinal, causar inflamación, incrementar la susceptibilidad a infecciones e incluso aumentar el dolor percibido. [58]

Diversos estudios en animales, principalmente ratas, demuestran una reducción en el tránsito del estómago e intestino delgado, e incrementos en la velocidad del tránsito colónico; estos cambios están dados por el Factor Liberador de Corticotropina (CRF, por sus siglas en inglés). En situaciones estresantes, las células hipotalámicas del núcleo paraventricular son estimuladas por el sistema límbico -regulador de respuestas a emociones y de la "pelea o huida"-, liberando el CRF, que actuará en múltiples partes del sistema nervioso central como el locus cerúleo y, asimismo, este a su vez estimulará con mayor intensidad al hipotálamo a través de la noradrenalina, generando de esta forma un ciclo vicioso que se perpetúa. Si el estrés es crónico, y su respuesta excesiva, el efecto de la noradrenalina -el neurotransmisor más estimulante-, puede causar espasmos de la musculatura intestinal, dispepsia, hipertensión, taquicardia, entre otros. El CRF también actúa directamente en el intestino, por medio de los receptores CRF-1 y CRF-2, que estimulan las contracciones del colon, y reduce la actividad del tracto gastrointestinal superior, respectivamente [59].

La principal respuesta endocrina al estrés está dada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que inicia con la secreción hipotalámica de CRF, el cual estimula a la hipófisis para liberar la ACTH, que finalmente permite la secreción de la hormona del estrés, el cortisol, a nivel adrenal. Usualmente el eje promueve la retención de sodio y fluidos, y

contribuye con la respuesta “pelea o huida” junto con el sistema noradrenérgico, pero si es activado frecuentemente, causa efectos adversos en la salud. [59] Pacientes con patologías gastrointestinales funcionales como el síndrome de intestino irritable, tienen una mayor reactividad a la ACTH que individuos sin estas condiciones, esto se evidenció en estudios en que se administró CRF endovenoso a pacientes con SII, y un grupo control. Este estudio también demostró contracciones colónicas más severas, tono parasimpático más disminuido, y respuestas colónicas y neuroendocrinas al CRF alterados secundario a un sistema inhibitorio perturbado, como se pudo ver en las resonancias magnéticas funcionales de este grupo de pacientes [60].

Por otro lado, el estrés también tiene efectos en el sistema inmune. La psiconeuroinmunología estudia los mecanismos por los que el comportamiento y el sistema nervioso central influyen en la inflamación y la respuesta inmune a nivel sistémico o local. Estos cambios dependen de la magnitud y duración del agente estresor. En casos crónicos, los niveles elevados de cortisol están asociados principalmente a inmunodepresión, con valores disminuidos de linfocitos T CD8+, macrófagos y células NK. También se ha reportado mayor incidencia de inflamación, por títulos elevados de proteína C reactiva en este grupo de pacientes [61].

En contraste, cuando el estrés psicológico es agudo, se genera una respuesta simpática, con un aumento abrupto de la adrenalina y una subsecuente elevación del cortisol. Esta estimulación está asociada a una mejor respuesta inmune, por la leucocitosis, respuesta plaquetaria aumentada y una mayor producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, e IFN- γ), relacionadas con la fisiopatología de las enfermedades gastrointestinales inflamatorias [61]. Otros estudios realizados demuestran la relación de elevados niveles de las citoquinas proinflamatorias séricas y la severidad de los síntomas clínicos gastrointestinales en el SII, por lo tanto, evidencian la correlación de estas con la calidad de vida de estos pacientes. Se ha visto que bajos niveles de TNF- α sérico se asocian a una mejor calidad de vida, y en contraste, bajos niveles de IL-10 -una citoquina antiinflamatoria- con un peor impacto de la enfermedad en la cotidianidad del paciente. A su vez, la calidad de vida en los pacientes con SII es de una alta relevancia, debido a su relación directa con las

manifestaciones de trastornos de estrés y de ansiedad. Esta cascada inflamatoria, resultante en la disminución de la calidad de vida de los pacientes con SII, puede iniciar por la presencia de estresores psicológicos, alteraciones en el sistema antioxidante - disminución de los antioxidantes séricos o elevación de las especies reactivas de oxígeno-, infecciones gastrointestinales previas, etc. [62]

Al ser una patología que cursa con un estado proinflamatorio –que puede ser originado por disbiosis intestinal-, la depresión es uno de los agentes etiológicos de las enfermedades gastrointestinales infecciosas, por lo cual el tratamiento adecuado de estos trastornos de ánimo puede reducir la incidencia y mejorar la evolución de este grupo de patologías [63]. Múltiples estudios y observaciones clínicas indican que probablemente factores estresores mayores -enfermedades, muertes familiares, divorcios, conflictos interpersonales, entre otros- influyen en la actividad de las enfermedades gastrointestinales inflamatorias, con un mayor número de exacerbaciones, y un incremento en los síntomas de trastornos de estrés y depresión [64]. De hecho, hasta un 70% de los pacientes refieren que el estrés percibido es un factor modificante en su enfermedad [65]. Los mecanismos patogénicos del estrés en las enfermedades gastrointestinales inflamatorias son los siguientes:

- La activación de los mastocitos [66].
- La estimulación del sistema nervioso simpático [66].
- Inhibición vagal. [66]
- El control ejercido por la amígdala y la corteza prefrontal sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. [66]
- La liberación del CRF. [66]
- Los efectos de eventos estresantes en etapas tempranas de la vida -episodios de colitis en el período neonatal, ya que modifican el eje-. [66]
- La exacerbación del cuadro secundario a las citoquinas proinflamatorias de las enfermedades gastrointestinales inflamatorias y de la depresión. [66]
- La interacción entre el eje intestino-cerebro y la microbiota intestinal. [66]

La combinación de la excitación simpática (liberación de adrenalina y noradrenalina) disminución de la función vagal (se cree que el nervio vago tiene efectos

antiinflamatorios), causa una disfunción del sistema inmune, lo que contribuye al desarrollo de la inflamación intestinal. Al mismo tiempo, el estrés altera la microbiota en el intestino, facilitando la infección por el cambio en la colonización de la superficie mucosa, el incremento de la permeabilidad intestinal lo cual permite el paso de agentes patógenos a través de la barrera epitelial, resultando en la inflamación dada por la respuesta del sistema inmune innato; la relación entre el eje intestino-cerebro y la microbiota intestinal es fundamental para entender el control neurohormonal, ya que estudios han demostrado diversos cambios en el sistema nervioso central, por los distintos comportamientos que se han visto en ratones, dependiendo de la flora bacteriana que coloniza su intestino; estudios suponen que esto se debe a alteraciones la señalización GABAérgica y serotoninérgica. [66] Otro hallazgo que correlaciona la depresión y la ansiedad con las enfermedades gastrointestinales inflamatorias, son los niveles de proteína C reactiva (PCR); por esto se considera que los valores elevados de PCR en pacientes con enfermedad gastrointestinal inflamatoria son un factor de riesgo para condiciones mentales, esta es otra asociación entre la inflamación y los trastornos de depresión y ansiedad [67].

Otro factor de relevancia es la relación entre la microbiota intestinal y el comportamiento del individuo, ya que se ha visto una relación entre estos gérmenes y su influencia en comportamientos depresivos o ansiosos. Esta asociación puede estar dada por el efecto que tienen en el sistema gastrointestinal, y también a nivel del sistema nervioso central, diversas moléculas -el péptido YY, la colecistoquinina, la grelina, el CRF, y muchos más-. La secreción y regulación de estas sustancias está fuertemente controlada por la microbiota intestinal -usualmente *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, etc.-, cuya composición varía de acuerdo al individuo y sus circunstancias, incluso desde el nacimiento. Usualmente, la comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro inicia en el tracto gastrointestinal, donde información es transmitida por las aferencias sensoriales hacia el cerebro, subsecuentemente es transformada en las respuestas endocrinológicas, neurológicas e inmunológicas adecuadas. En el intestino, los mediadores moleculares de esta respuesta -los péptidos reguladores digestivos- son secretados por los diversos tipos de células enteroendocrinas distribuidos en toda la extensión del tubo digestivo,

secundario a estímulos como la ingestión de alimentos -principalmente hidratos de carbono-, para ejercer sus múltiples funciones en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso. Con respecto a la relación de estos péptidos en los trastornos de ansiedad y depresión, estudios han evidenciado que la liberación de lipopolisacárido por parte de la microbiota intestinal, incrementa la respuesta inflamatoria en pacientes con depresión; y a su vez, los cambios en el patrón de distribución de estas bacterias en el tracto gastrointestinal están regulados por las funciones de estos péptidos, por ejemplo, la alteración del *Clostridium* ocasionado por metabolitos como la fenilalanina, el triptófano, y la tirosina. Debido a la relevancia de estas moléculas, nuevos enfoques terapéuticos como los psicobióticos están intentando implementar el uso de los péptidos intestinales en el manejo personalizado de los pacientes con trastornos mentales, a través de la modulación de la microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro, a pesar de muchos desafíos en su desarrollo, como la corta duración de su efecto, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a ellas, y la limitada estabilidad de estos péptidos [68].

Por lo tanto, está demostrado que las comorbilidades psiquiátricas empeoran el pronóstico de los pacientes con enfermedades gastrointestinales inflamatorias. Y aún peor, su inadecuada detección y tratamiento, complica el manejo del individuo, con repercusiones negativas en la calidad de vida, e incrementando los costos en el sistema de salud. Debido a esto, se requieren más estudios para poder determinar la eficacia de intervenciones como la terapia cognitiva, o el uso de terapia farmacológica con antidepresivos, en los pacientes con enfermedades gastrointestinales inflamatorias y trastornos de depresión y ansiedad. [66] Los resultados de un estudio exponen que los pacientes en estado clínico de remisión son menos probables de padecer condiciones psicológicas que aquellos con la enfermedad activa. Por este motivo, los pacientes en un estado clínico activo son considerados como portadores de un mayor riesgo de comorbilidades psicológicas según el servicio de gastroenterología, por lo cual requerirán un enfoque diagnóstico para la detección de estas [69].

La asociación entre las úlceras pépticas y el estrés ha ido aumentando con el paso del tiempo, por la prevalencia más alta de estos trastornos en personas con altos niveles de estrés social -entrenamiento militar, trabajos de supervisores, controladores de tráfico aéreo, etc.- y la aparición de estas en pacientes con ausencia de *Helicobacter pylori* y uso de antiinflamatorios no esteroideos. Por estos motivos, se considera que el estrés puede ser un factor etiológico en esta patología [64]. Asimismo, se ha evidenciado que personas con diagnóstico de úlcera péptica tienen niveles más altos de ansiedad que personas sin esta condición [70]. A su vez, individuos con síntomas depresivos son sujetos a magnitudes elevadas de estrés, lo cual afecta la respuesta simpático-adrenérgica, modificando la secreción de ácido y las defensas contra factores ulcerogénicos; también se ha visto que activa la secreción de citoquinas proinflamatorias, resultando en la activación de células inflamatorias silentes en pacientes con úlcera péptica inducida por *H. pylori*. [71] También hay evidencia sobre alteraciones en la sanación de úlceras duodenales, en pacientes con comorbilidades psicosociales como trastornos de estrés, ansiedad y depresión; este hallazgo indica la probable influencia de estos factores en los mecanismos biológicos causantes de úlcera péptica –modificaciones en la secreción de ácido gástrico y el flujo sanguíneo-, por esta razón, la presencia de episodios estresantes en la vida del paciente deben considerarse como factor de riesgo en esta enfermedad. Sin embargo, diversas entidades de salud en el mundo no consideran la enfermedad ulcerosa péptica como un trastorno psicosomático, a pesar de la evidencia que soporta la asociación de esta patología y altos niveles de estrés percibido [72].

De la misma manera que sucede en otras patologías crónicas, los pacientes con ERGE y estrés severo y sostenido tienen un mayor grado de asociación con el aumento en la severidad de las manifestaciones clínicas, principalmente la pirosis. De hecho, el agotamiento vital causado por el estrés crónico, es el síntoma psicofisiológico con mayor relación a las exacerbaciones de la pirosis. Por el contrario, los episodios estresantes menores no están asociados con la manifestación de pirosis [51]. También se ha visto una asociación entre la presencia de trastornos de ansiedad y depresión con un aumento del riesgo de contraer ERGE, y también como los pacientes con ERGE

tienen mayor riesgo de tener depresión, formando una relación bidireccional entre estos dos trastornos [73]. Entre las posibles explicaciones de esta asociación, están:

- Mayor contenido de citoquinas -IL-6, IL-8, IL-1 β , IFN- γ y TNF- α - en la mucosa esofágica. Estos altos niveles de interleucinas están relacionados con la inflamación del sistema nervioso central, lo cual a su vez afecta los trastornos depresivos o bipolares [73].
- La estimulación constante que causa el ácido refluído en el sistema nervioso autonómico, con una respuesta simpática -activación del nervio vago y broncoconstricción-, causando trastornos del sueño y del ánimo. [73]
- El efecto de la persistencia del síntoma del reflujo, que puede causar depresión en el individuo por la presencia de esa condición. [73]
- El miedo constante a los síntomas de reflujo puede ocasionar un incremento en la percepción de estos, ya que trastornos psicológicos disminuyen el umbral de sensación en el cuerpo. [73]
- Aumento del reflujo secundario a factores psicosociales, debido a una reducción en la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), alteraciones en la motilidad del esófago, una mayor secreción de ácido gástrico y menor limpieza de este en el conducto esofágico. [73]
- Los antidepresivos, al ser fármacos anticolinérgicos, también reducen la presión del EEI, retrasan el vaciamiento gástrico, inhiben la peristalsis del esófago, y disminuyen las secreciones salivares. [73]

Por otro lado, comorbilidades como altos niveles de estrés pueden promover la depresión y la ERGE. [73] De hecho, estudios en ratones han demostrado que la inflamación genera cambios comportamentales compatibles con trastornos de ansiedad, por lo cual se cree que estas condiciones psiquiátricas comparten un proceso etiológico con las patologías crónicas, la inflamación, confirmando la relevancia de la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, influenciada por mediadores proinflamatorios. [74]

Además, los pacientes con depresión, tienen mayor probabilidad que los pacientes sin depresión de cumplir con los criterios diagnósticos de SII, por lo tanto, el SII es más

prevalente en pacientes con depresión mayor. [70] La evidencia también muestra que, bajo estrés, se incrementa la motilidad colónica distal y la respuesta simpática en estos individuos. [52] Otro hallazgo relevante, es la presencia de trastornos de depresión o de ansiedad en pacientes con SII persistente o resistente al tratamiento. Estos pacientes tienen mayores preocupaciones sobre su estado de salud, e inquietudes sobre la severidad de sus síntomas, lo cual está asociado a pobres desenlaces en el tratamiento del individuo [53]. Por lo tanto, el SII es un ejemplo perfecto del trastorno del eje intestino-cerebro. Este grupo de pacientes muestra diversos hallazgos relevantes en estudios imagenológicos como la resonancia magnética funcional, en la cual se evidencian aberraciones en las funciones cerebrales, predominantemente en la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada anterior rostral, zonas encargadas de la regulación de las emociones del individuo y del control inhibitorio del sistema corticolímbico, motivo por el cual estos cambios están asociados a ansiedad y depresión. A su vez, otras alteraciones –observadas por espectroscopía de resonancia magnética nuclear-, como la disfunción de los marcadores biológicos encargados de la excitación e inhibición en el sistema nervioso central, el glutamato y el ácido γ -aminobutírico respectivamente, están relacionados con los cambios en las funciones cerebrales en el individuo con SII [75].

Debido a esta asociación, estudios recientes demuestran la eficacia de la implementación de la psicoterapia, como una línea de tratamiento efectiva para el SII, disminuyendo los síntomas psicológicos e intestinales [53]. Es importante resaltar la relevancia de una adecuada relación médico-paciente, para permitir una mejor adherencia a los tratamientos ofrecidos [76]. El objetivo de estas terapias no es reducir el dolor o los síntomas directamente -a pesar de ser un efecto indirecto-, más bien, su meta es disminuir la ansiedad, promover estilos de vida saludables y a sobrellevar la sintomatología de la entidad clínica [58]. De hecho, hasta un 85% de pacientes con enfermedad gastrointestinal inflamatoria refieren un impacto positivo en el curso de su condición debido a métodos de manejo del estrés [65]; y la mayoría de pacientes con síndrome de intestino irritable en tratamiento con psicoterapia refieren una reducción de los síntomas globales de su condición y una mejor calidad de vida [76]. La terapia cognitivo-conductual sirve para enseñar al paciente como los pensamientos y

comportamientos tienen una importante repercusión en la manifestación de los síntomas y la calidad de vida del individuo. El objetivo es reemplazar las actitudes contraproducentes del individuo por técnicas de relajación y manejo del estrés, reduciendo -hasta en un 70%- los síntomas de la enfermedad gastrointestinal. Otro abordaje es la terapia de relajación, la cual otorga al individuo la capacidad de afrontar situaciones de estrés o dolor. Esto se logra por medio de distintas técnicas, como la relajación muscular con uso de aromas y la imaginería mental; estos enfoques permiten el predominio del sistema nervioso parasimpático, resultando en una mejoría de los síntomas y de la digestión [58]; su eficacia se demostró al mejorar significativamente la ansiedad, depresión, dolor, ánimo, estrés y calidad de vida. También hay otras intervenciones como la hipnoterapia, en pacientes con síndrome de intestino irritable, que ha demostrado una disminución en la posibilidad de exacerbaciones; se intenta regular las funciones gastrointestinales a través de la hipnosis (sugerencias en estado de trance) para mejorar el dolor abdominal y las irregularidades en la defecación [65] [76]; estudios han demostrado que la eficacia de esta terapia es equivalente a la de una dieta baja en FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables, por sus siglas en inglés) en los pacientes con SII [77], y que su uso disminuye la necesidad de terapia farmacológica para el manejo de la ansiedad [78]. La acupuntura es otra opción en el manejo de pacientes con patologías gastrointestinales funcionales como el SII, en la que se intentan regular los sistemas de neurotransmisores -serotoninérgico, colinérgico, glutaminérgico- para lograr una reducción en la hipersensibilidad visceral, con un marcado beneficio en los síntomas de estos pacientes [76]. Además de esto, la respuesta de los pacientes al placebo es positiva, ya que este grupo de individuos tiende a tener un alivio de su cuadro clínico [77].

Sin embargo, otros enfoques terapéuticos, como modificaciones en los estilos de vida, han demostrado una disminución en la ansiedad, y mejoría en la calidad de vida psicológica de pacientes con colitis ulcerativa [65]. E incluso, en los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se ha estudiado la implementación de la hipnosis para la reducción del dolor abdominal, mejorar la eficacia de su adaptación a la enfermedad, su asistencia escolar y su calidad de vida; pero al igual que muchas de

estas intervenciones, se requieren de un mayor número de ensayos clínicos para determinar su eficacia [79]. También se han producido resultados positivos en la disminución de la sintomatología, en los pacientes que implementaron la psicoterapia de contacto mínimo, aunque se requieren de más evidencia para soportar los beneficios en la calidad de vida del paciente, y el impacto económico en el sistema de salud [80].

Por otra parte, la recomendación abarca la ejecución del cribado de los trastornos psicológicos, y posterior a su diagnóstico, su tratamiento correspondiente, en los pacientes que presentan una sintomatología severa, y, por consiguiente, una mayor probabilidad de sufrir de estas comorbilidades. Fármacos como los antidepresivos, además de manejar la depresión, también funcionan para el alivio del dolor en dosis bajas, al actuar en los neurotransmisores involucrados en los impulsos de dolor en el eje intestino-cerebro. De esta familia de fármacos, se utilizan los antidepresivos tricíclicos (TCAs, por sus siglas en inglés), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs, por sus siglas en inglés) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs, por sus siglas en inglés). Los TCAs son los más ampliamente usados por su manejo del dolor, sin embargo, son los que tienen más efectos adversos [58]; y también, al tener efectos anticolinérgicos, disminuye de manera efectiva el tránsito intestinal en pacientes con síndrome de intestino irritable [77]. Los SSRIs son menos efectivos en el control del dolor, pero tienen menor número de efectos adversos. Y por últimos, los SNRIs aún requieren de estudios para demostrar su eficacia frente a estas patologías. [58] Otro de los beneficios de este grupo de fármacos, es la disminución de la probabilidad de desarrollar enfermedades gastrointestinales infecciosas en pacientes con antecedente de depresión [63]; y sus efectos antimicrobianos, modulando de esta forma la microbiota intestinal y la bioquímica cerebral, regulando así aspectos de la fisiopatología de estos trastornos. No obstante, por la alta frecuencia de efectos adversos serios, o de resistencia farmacológica a los antidepresivos, se ha considerado el uso de otro tratamiento, los psicobióticos, cuyo efecto directo en la microbiota intestinal generar gran impacto positivo en la salud mental del individuo; esta medida incluye la implementación de prebióticos y probióticos, de dieta y ejercicio, para afectar drásticamente la microbiota

intestinal. Uno de los hallazgos que ratifican los beneficios de esta intervención, es la disminución de los niveles séricos de cortisol en pacientes con administración de antibióticos ricos en *Lactobacillus spp.*, lo cual indica una reducción en la ansiedad y el estrés [68].

A pesar de esto, hay una gran necesidad de ensayos clínicos bien estructurados sobre el uso de estas intervenciones en los pacientes con SII, para poder determinar cuáles son las más eficientes en cada subgrupo de pacientes. [53] Previamente, el enfoque era el tratamiento y prevención de los trastornos físicos, sin embargo, el mantenimiento de la salud psicológica puede ayudar a prevenir estos trastornos, y de esta forma, beneficiarse el paciente. [70]

CONCLUSIONES

El eje intestino-cerebro constituye un sistema bidireccional, en donde el sistema nervioso entérico, que inerva las paredes intestinales, se comunica con el sistema nervioso central a través del autónomo; por lo tanto, la liberación de neurotransmisores es crucial para el correcto funcionamiento, entonces, múltiples factores que interfieren con sus vías de transmisión, pueden alterarlo, entre ellos el estrés; dónde las situaciones tensionantes activan en el sistema nervioso central las células hipotalámicas, que secretan CRH, que a su vez, activan las respuestas de lucha o huida y la liberación de noradrenalina que también estimula el hipotálamo, lo que intensifica la respuesta. A nivel periférico se activan los receptores CRF1 y CRF2, que alteran la actividad gastrointestinal normal, también hay una estimulación de la liberación de ACTH por la hipófisis, y luego, la hormonal del estrés (cortisol) a nivel adrenal.

En el caso del SII, es un trastorno funcional y crónico, lo que implica que su etiología multifactorial no va a corresponder a una causa anatómica subyacente, sino que responde a un proceso inflamatorio e inmunológico mediado por los patógenos de la microbiota intestinal; por lo tanto, frecuentemente es asociado a comorbilidades locales o extraintestinales; y sus principales manifestaciones son dolor abdominal e irregularidades en el hábito intestinal. Su diagnóstico es principalmente clínico con el uso de los criterios de Roma IV, y su tratamiento es sintomático centrado en una mejoría de calidad de vida; demostrando lo limitante que es esta patología, lo que se sustenta en que tratamientos como antidepresivos y la psicoterapia han sido de gran ayuda en estos pacientes. Sumado a esto, la colitis ulcerativa tiene una base fundamentada en la respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal, que va a ser más generalizada, por ende, sus principales manifestaciones clínicas además de diarrea con sangre; también serán artritis o manifestaciones cutáneas. Aquí, el diagnóstico también es clínico, pero depende principalmente de la inmunomodulación, fundamentando toda la implicación del sistema inmunitario en esta patología. En el caso de la enfermedad de Crohn, se constituye por una inflamación granulomatosa segmentaria y asimétrica del tracto gastrointestinal que depende de un sistema inmune con una respuesta anómala. Sus manifestaciones clínicas son un dolor abdominal y

diarrea crónica; y el diagnóstico es con el cuadro clínico, como factor común con las anteriores patologías, al igual que en el caso del tratamiento que también es la inmunomodulación.

En contraste, la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico se consideran patologías con un sustrato más anatómico que funcional, que por lo general serán causadas en respuesta al ácido clorhídrico del estómago y disfunciones de los sistemas de defensa epiteliales. Aunque, en el caso de la úlcera péptica la respuesta inflamatoria patogénica es debido a la presencia de una bacteria esencial para la fisiopatología de la enfermedad. Otro factor diferente, es que el diagnóstico de estas dos patologías va a ser endoscópico, dado que en estos casos si hay lesiones histopatológicas características y el tratamiento además de los cambios en el estilo de vida habrá medicamentos y cirugías como opciones de manejo.

Se enfatiza en el correcto funcionamiento del sistema inmune en estas patologías dado que va a ser la base del eje intestino cerebro, mediado por el sistema nervioso autónomo que será parte de la inervación mesenterial, por lo tanto, estas patologías van a tener manifestaciones a nivel de la psiquis, así como el estrés, la ansiedad y la depresión, tendrán manifestaciones a nivel intestinal. También, otro factor importante, antes mencionado es la microbiota que se ha visto implicada en alteraciones del eje, ya sea con el desarrollo de patologías gastrointestinales o con la propensión a patologías psiquiátricas. Otro aspecto a tener en cuenta es el efecto proinflamatorio de la depresión. Por lo tanto, tomando en cuenta toda esta base fisiopatológica, no es errado pensar que un manejo cognitivo conductual, la psicoterapia y el uso de antidepresivos en los casos más severos pueden ser ejes del tratamiento de estas enfermedades gastrointestinales crónicas e incluso de otras patologías en otros sistemas del organismo, para así tener como fin último, una mejor calidad de vida para el ser humano que padece la enfermedad.

RECOMENDACIONES

Antes de finalizar, hay ciertas consideraciones y recomendaciones que se deben tener en cuenta al momento de realizar una monografía con esta temática.

En primera instancia, consideramos como limitaciones para esta, la poca información existente acerca de la temática, así como también la falta de nueva información acerca de las patologías establecidas a lo largo del trabajo.

Se sugiere para próximas redacciones extender las fuentes bibliográficas tomando artículos de revistas y fuentes confiables, que permitan a los próximos autores tener la información suficiente, así como también contar con una mayor cantidad de tiempo para la realización de esta y tener precaución y tomar todas las medidas necesarias para no cometer plagio en el trabajo.

Por último, dadas las conclusiones obtenidas, se considera que existe una evidente relación de estrés, ansiedad y depresión con estas patologías gastrointestinales, por lo que se recomienda realizar modificaciones en las vías de tratamiento y manejo de las patologías, de forma que se pueda acceder a un manejo integral que incluya valoraciones psicológicas, tratamientos con psicoterapia y terapia cognitivo-conductual, para que en últimas instancias estos pacientes puedan contar con una mejoría en su calidad de vida y en las exacerbaciones de su enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(March):1–24.
2. Bolino CM, Bercik P. Pathogenic Factors Involved in the Development of Irritable Bowel Syndrome: Focus on a Microbial Role. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2010;24(4):961–75.
3. Mínguez Pérez M, Herreros Martínez B, Mora Miguel F, Benages Martínez A. Síndrome del intestino irritable. *Medicine*. 2008;10(6):349–55.
4. Chumpitazi BP, Shulman RJ. Underlying molecular and cellular mechanisms in childhood irritable bowel syndrome. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2016 Dec;3(1).
5. Ferri FF. Irritable Bowel Syndrome. 2020.
6. Volta U, Pinto-Sanchez MI, Boschetti E, Caio G, de Giorgio R, Verdu EF. Dietary triggers in irritable bowel syndrome: Is there a role for gluten? *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2016 Oct 1;22(4):547–57.
7. Quigley E. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Clues to Pathophysiology and Opportunities for Novel Management Strategies in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Journal of Clinical Medicine*. 2018 Jan 3;7(1):6.
8. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: Pharmacological targets and novel treatments. Vol. 22, *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*; 2016. p. 558–74.
9. Irritable bowel syndrome Elsevier Point of Care.

10. Spiegel BMR, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: A survey of primary care providers, gastroenterologists, and ibs experts. *American Journal of Gastroenterology*. 2010 Apr;105(4):848–58.
11. Garzón C, Cabello E, Septién O. Enfermedad por reflujo gastroesofágico
EPIDEMIOLOGÍA PATOGENIA.
12. Argentina de Gastroenterología Argentina Salis S. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199317366013>
13. Argentina de Gastroenterología Argentina Olmos S, Marta M. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2016;46(2):160–72. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199346231015>
14. Rogelio Charlone Granucci A. Encare clínico Promofarma Xylisol Manifestaciones respiratorias y otorrinolaringológicas del reflujo gastroesofágico *Reflujo Gastroesofágico*. Vol. 46, Año XXIII N°. 2015.
15. Manterola DC, Bustos M L, Vial M. Assessment of the prevalence of gastroesophageal reflux in the general population using a symptom enquiry.
16. El-Serag HB. Time Trends of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. Vol. 5, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007. p. 17–26.
17. McKernan JB, Finley CR. Gastroesophageal reflux disease. In: *Laparoscopic Hernia Surgery: An Operative Guide*. CRC Press; 2002. p. 193–200.
18. Ramón Nogueira-de Rojas J, Alejandra Jiménez-González D, Cervantes-Solís C. 01 (462) 5-19-92. Presentado en parte durante la Semana Nacional de Gastroenterología de. Vol. 56, *Rev Gastroenterol Mex*. 2000.

19. Hani De Ardila A. EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUADA EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUADA Palabras clave [Internet]. 2009. Available from: www.gastrocol.org
20. Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(11).
21. Bashir Y, Chonchubhair HN, Duggan SN, Memba R, Ain Q ul, Murphy A, et al. Systematic review and meta-analysis on the effect of obesity on recurrence after laparoscopic anti-reflux surgery. Vol. 17, *Surgeon*. Elsevier Ltd; 2019. p. 107–18.
22. Argentina de Gastroenterología Argentina Cuenca-Abente S, Marty F. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199317721007>
23. Gerson LB, Fass R. A Systematic Review of the Definitions, Prevalence, and Response to Treatment of Nocturnal Gastroesophageal Reflux Disease. Vol. 7, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009. p. 372–8.
24. Chan S, Maurice AP, Davies SR, Walters DL. The use of gastrointestinal cocktail for differentiating gastro-oesophageal reflux disease and acute coronary syndrome in the emergency setting: A systematic review. Vol. 23, *Heart Lung and Circulation*. Elsevier Ltd; 2014. p. 913–23.
25. de León AR, Juan S, De YJAP, Serna Bueno LA. Maquetación 1. Vol. 100, *REV ESP ENFERM DIG*. 2008.
26. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. Vol. 12, *Journal of medicine and life*. NLM (Medline); 2019. p. 113–22.

27. Meyer A, Treton X. Colitis ulcerosa. EMC - Tratado de Medicina [Internet]. 2018 Mar;22(1):1–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1636541017878703>
28. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. Vol. 94, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2019. p. 1357–73.
29. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1756–70.
30. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. In: The Lancet. 2012. p. 1606–19.
31. Lai LJ, Shen J, Ran ZH. Natural killer T cells and ulcerative colitis. Vol. 335, Cellular Immunology. Academic Press Inc.; 2019. p. 1–5.
32. Steed H. Ulcerative colitis.
33. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2020 Apr 1;158(5):1450–61.
34. Marteau P, Camus-Duboc M, Seksik P. Enfermedad de Crohn. EMC - Tratado de Medicina [Internet]. 2019 Aug;23(3):1–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1636541019426019>
35. Gomollón F, Sans M. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn.
36. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1741–55.
37. Pilar M, Ferré B, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M. Crohn's disease Enfermedad de Crohn. Vol. 151, Med Clin (Barc). 2018.
38. Yan W, Ailsa M, Siew H, Ng C. Crohn's disease.

39. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. In: The Lancet. Lancet Publishing Group; 2012. p. 1590–605.
40. Götz VN. Crohn's disease-What the medical registrar and acute physician needs to know! Vol. 3, Journal of Acute Medicine. 2013. p. 132–7.
41. de Carvalho AST. Jornal de Pediatria Úlcera péptica Peptic ulcer. Vol. 76, Jornal de Pediatria. 2000.
42. Caballero G, Nelson C, Solás R, Arias T, Nelson C, Caballero G. Morbilidad por úlcera gastroduodenal en un sector urbano Morbidity due to gastroduodenal ulcer in an urban sector. 2008;
43. Hernández F, Rivera P. HELICOBACTER PYLORI (CAMPYLOBACTER PYLORI): I. UN NUEVO AGENTE INFECCIOSO ASOCIADO CON GASTRITIS Y ULCERAS PEPTICAS.
44. Peptic Ulcer Disease: Background, Anatomy, Pathophysiology [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/181753-overview?src=iphone>
45. Barkun A, Leontiadis G. Systematic Review of the Symptom Burden, Quality of Life Impairment and Costs Associated with Peptic Ulcer Disease. American Journal of Medicine. 2010;123(4).
46. Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam JS, Guerrero-Romero F. ARTÍCULOS ORIGINALES Factores de riesgo para la recurrencia de úlcera péptica. Vol. 137. 2001.
47. Tapias H, Residente F, Poquet ;, Residente; B O R Rego Hernando F. TRATAMIENTO DE LA ULCERA PEPTICA POR HELICOBACTER PYLORI REVISIONES. Vol. 20, Farm Hosp. 1996.

48. Argentina de Gastroenterología Argentina Montes Teves S, Ventura S, Salgado M. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2010;40:40–5. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199314640008>
49. Castro MB, Paz FM. TRABAJOS ORIGINALES. 2006.
50. Mexicana De Cirugía A, México Montalvo-Javé AC, Esteban E. Cirugía y Cirujanos. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66221099007>
51. Naliboff BD, Mayer M, Fass R, Fitzgerald LZ, Chang L, Bolus R, et al. The effect of life stress on symptoms of heartburn. Psychosomatic Medicine. 2004;66(3):426–34.
52. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. Vol. 47, Gut. 2000. p. 861–9.
53. Lecrubier Y, Nutt DJ, Ph D. Consensus Statement on Depression, Anxiety, and Functional Gastrointestinal Disorders. 2001; 62
54. Senatore F, Bhurwal A, Pakala T, Pioppo L, Shah I, Seril DN. Sa1803 NATIONAL TRENDS IN ANXIETY AND DEPRESSION IN PATIENTS ADMITTED WITH CROHN'S DISEASE. Gastroenterology [Internet]. 2020 May;158(6):S-431. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508520317637>
55. Trikos L, Jovanovic A, Bojic D, Jojic NJ. P.1.k.010 Depression and anxiety in patients with Crohn's disease. European Neuropsychopharmacology. 2013 Oct;23:S304.
56. Song EM, Jung HK, Jung JM. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress. Digestive Diseases and Sciences. 2013 Feb;58(2):471–7.

57. Balmus IM, Robea M, Ciobica A, Timofte D. Perceived stress and gastrointestinal habits in college students. Vol. 15, Acta Endocrinologica. Acta Endocrinologica Foundation; 2019. p. 274–5.
58. Friedman LS (Lawrence S, Parlikar Urmila, Harvard Medical School. The sensitive gut. Harvard Medical School/Harvard Health Publications; 2008. 49.
59. Mertz H. Stress and the Gut.
60. Kano M, Muratsubaki T, van Oudenhove L, Morishita J, Yoshizawa M, Kohno K, et al. Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. Scientific Reports. 2017 Dec 1;7(1).
61. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. Vol. 54, Gut. 2005. p. 1481–91.
62. Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. Cytokine. 2017 May 1;93:34–43.
63. Gracie D, Ford A. Depression, Antidepressants, and Inflammatory Bowel Disease: Implications for Future Models of Care. Gastroenterology. 2019;156(8):2345-2347.
64. Rakesh D, Tandon K, Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2005;20:332–9.
65. Parian AM, Mullin GE, Langhorst J, Brown AC. Inflammatory Bowel Disease [Internet]. Fourth Edition. Integrative Medicine. Elsevier Inc.; 2020. 501-516.e8 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-2.00050-5>

66. Bernstein CN. The Brain-Gut Axis and Stress in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 46, Gastroenterology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 839–46.
67. Lores T, Andrews J. ROUTINE PSYCHOLOGICAL SCREENING IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE MANAGEMENT.
68. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. Vol. 15, Neurotherapeutics. Springer New York LLC; 2018. p. 36–59.
69. Karpin J, Rodriguez T, Traboulsi C, Rai V, Rubin D. P038 ASSESSING THE ASSOCIATION BETWEEN ACTIVE IBD AND DEPRESSION/ANXIETY USING ADAPTIVE TESTING TECHNOLOGY. Gastroenterology [Internet]. 2020;158(3):S99–100. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.238>
70. Werden MR. Is it All in Your Mind? Gastrointestinal Problems, Anxiety and Depression [Internet]. Vol. 5. 2009. Available from: http://vc.bridgew.edu/undergrad_revhttp://vc.bridgew.edu/undergrad_rev/vol5/iss1/23
71. Fang B, Yang S, Liu H, Zhang Y, Xu R, Chen G. Association between depression and subsequent peptic ulcer occurrence among older people living alone: A prospective study investigating the role of change in social engagement. Journal of Psychosomatic Research. 2019 Jul 1;122:94–103.
72. Deding U, Ejlskov L, Grabas MPK, Nielsen BJ, Torp-Pedersen C, Bøggild H. Perceived stress as a risk factor for peptic ulcers: A register-based cohort study. BMC Gastroenterology. 2016 Nov 28;16(1).
73. Kim SY, Kim HJ, Lim H, Kong IG, Kim M, Choi HG. Bidirectional association between gastroesophageal reflux disease and depression: Two different nested

case-control studies using a national sample cohort. *Scientific Reports*. 2018 Dec 1;8(1).

74. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, MacRi J, Potter M, Huang X, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology*. 2010;139(6).

75. Icenhour A, Tapper S, Bednarska O, Witt ST, Tisell A, Lundberg P, et al. Elucidating the putative link between prefrontal neurotransmission, functional connectivity, and affective symptoms in irritable bowel syndrome. *Scientific Reports*. 2019 Dec 1;9(1).

76. Mínguez Pérez M. Capítulo 9 - Tratamiento no farmacológico del síndrome del intestino irritable: dieta, psicoterapia, hipnoterapia y acupuntura. *Síndrome del intestino irritable*. 2016.

77. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. Vol. 376, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2017. p. 2566–78.

78. Valente SM. Hypnosis: A useful strategy for symptom relief. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*. 2003;9(5):163–6.

79. Lee A, Moulton D, Acra S, Walker L, Mckernan L, Russell A. P039 CLINICAL HYPNOSIS IN PEDIATRIC CROHN'S DISEASE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;26(Supplement_1):S61-S62.

80. Ahl A, Mikocka-Walus A, Gordon A, Andrews JM. Are self-administered or minimal therapist contact psychotherapies an effective treatment for irritable bowel syndrome (IBS): A systematic review. Vol. 75, *Journal of Psychosomatic Research*. 2013. p. 113–20.

