



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



NEUROGASTROENTEROLOGÍA Y MOTILIDAD

Estreñimiento y trastornos anorrectales

J. M. Remes-Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz

Recibido el 2 de junio de 2016; aceptado el 30 de junio de 2016

En el presente documento se hace un análisis de los trabajos destacados con respecto a la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento del estreñimiento crónico (EC) y los trastornos anorrectales presentados en la Semana de Enfermedades Digestivas 2016 (DDW, de Digestive Disease Week) en la ciudad de San Diego, California, Estados Unidos.

Fisiopatología

Se han considerado que las alteraciones en los patrones de contracción del colon pueden ser “biomarcadores” de dismotilidad en los pacientes con EC. Por ejemplo, se ha postulado la presencia de ciclos de actividad motora retrograda en el colon distal como un “freno” para evitar el llenado del recto después de la ingesta de alimentos. Sin embargo, las características espacio temporales de este patrón motor no se habían definido adecuadamente. El grupo de Dinning y cols.,¹ mediante el uso de manometría colónica de alta resolución (catéter de 72 sensores), mostró por primera vez en un estudio con voluntarios sanos, que la actividad colónica retrógrada es más común que la actividad anterógrada (99 ± 21 eventos cada 2 horas vs. 35.1 ± 13.8 eventos, $p = 0.002$) y que el sitio dominante donde se inicia es en el recto, aunque de forma global el segmento que tiene más actividad retrograda fue el sigmoides. Estos hallazgos apoyan la

hipótesis de que el rectosigmoide funciona como un “freno” y establece las bases fisiopatológicas para nuevas terapias, como la neuromodulación sacra.

La sobreposición entre los trastornos funcionales típicos es bien reconocida (SII, dispepsia y pirosis); sin embargo, la sobreposición con EC ha sido poco estudiada. En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país, Rojas-Loureiro y cols.² demostraron que la sobreposición de síntomas de EC en pacientes que acuden a consulta médica por síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es del 40%, mientras que la sobreposición de síntomas de ERGE en pacientes que acuden a consulta por EC es del 56%. De forma muy interesante, la obesidad fue el principal factor de riesgo para los dos tipos de sobreposición (RM 2.091 para ERGE-EC y RM 1.38 para EC-ERGE). El estudio es importante, ya que demuestra que la sobreposición de estas dos enfermedades es común y puede deberse a mecanismos fisiopatológicos similares, como, por ejemplo, el incremento de la presión intraabdominal relacionada con la obesidad.

Tradicionalmente, se considera que la rotura del esfínter anal externo (EAE) es una de las principales causas de incontinencia fecal (IF), y esto se evalúa de forma usual mediante ultrasonografía. Sin embargo, muchos pacientes con IF no tienen alteraciones estructurales evidentes. El grupo de Mittal y cols.³ ha desarrollado una técnica denominada imágenes por

Correspondencia de Autor: Iturbide SN, Col. Flores Magón, Veracruz, Ver. C. P. 91400. Teléfono (22) 9922-3292. Fax: (22) 9202-1231. Correo electrónico: joremes@uv.mx; jose.remes.troche@hotmail.com (J. M. Remes-Troche)

tensión-difusión (DTI) que es capaz de detectar alteraciones microestructurales. En un estudio que comparó 11 mujeres nulíparas asintomáticas contra 11 con IF, los autores demuestran que la mayoría de las pacientes sin lesiones evidentes del EAE tuvieron alteraciones sugerentes de fibrosis de la matriz extracelular. Aunque es un estudio pequeño, resulta importante, pues este método no invasivo podría ser útil en la evaluación de los pacientes con IF. El mismo grupo de autores,⁴ usando una técnica de microtomografía (cortes de 9 y 18 micras) y digitalización de imágenes, demostró que, en contraste con lo que se conoce por convención, el esfínter anal no es una circunferencia, sino que tiene fibras que se cruzan de forma helicoidal. En su parte ventral las fibras de un lado se cruzan con las del otro lado y atraviesan el periné hasta llegar a los músculos bulboesponjosos. En el extremo dorsal, estas fibras se cruzan de igual manera para terminar en la parte media del rafe anococcígeo. Estos hallazgos deben considerarse revolucionarios, ya que la anatomía del piso pélvico se está redefiniendo.

Finalmente, un tema considerado como un “tema candente” es el abuso de opiáceos como causante de EC. Por ejemplo, se estima que el 5% de los adultos en Estados Unidos son tratados con opiáceos por más de 3 meses por causas no relacionadas con el cáncer; y de este grupo, entre el 40 y 90% experimenta EC. En un trabajo realizado en la Clínica Mayo por el grupo de Camillieri y cols.⁵ durante el año 2014, se evaluó el uso de opiáceos en todos los pacientes que acudieron a consulta de urgencias por dolor abdominal, a los cuales se les practicó una tomografía computarizada de abdomen y pelvis. De un total de 2,362 pacientes, 459 (19%) usaron opiáceos y la presencia de estreñimiento con dolor abdominal fue más común en éstos (RM 3.1).

Diagnóstico

En la evaluación de los pacientes con EC no existe un estándar de oro y, en general, se considera que las pruebas que ayudan al diagnóstico fisiopatológico son la manometría anorrectal (MAR), la prueba de expulsión con balón (PEB) y los estudios de tránsito colónico (TC). Tradicionalmente, el diagnóstico de disinergia (DD) de piso pélvico se ha basado en fenotipos previamente establecidos mediante MAR convencional. Con el advenimiento de la MAR de alta resolución (MAR-AR), se ha reportado que estos subtipos de disinergia son altamente prevalentes en sujetos sanos y que su capacidad de discriminar entre DD y normalidad no es óptima. Al respecto se ha postulado que la razón pueden ser “errores técnicos” o el uso de protocolos inadecuados. Heinrich y cols.⁶ evaluaron un grupo de 20 controles sanos, 20 pacientes con IF y 20 pacientes con DD mediante PEB, MAR-AR y defecografía con resonancia magnética en dos posiciones (decúbito lateral izquierdo y sentados). Demostraron que si bien no existen cambios en la presión basal y en la presión de contracción entre las dos posiciones, sí encontraron que el gradiente de presión recto anal fue menor en la posición lateral izquierda en los pacientes con DD. Aún más, el 50% de los pacientes sanos tuvieron disinergia en la posición lateral, pero no en la posición de sentado. Los autores concluyen que, en la evaluación de la DD utilizando MAR-AR, es preferible utilizar la posición más fisiológica.

En este mismo sentido, Rao y cols.,⁷ utilizando MAR-AR en una cohorte retrospectiva de 174 pacientes con DD, demostraron que en el 85% de los sujetos se obtiene un patrón de disinergia cuando se realiza el estudio en posición lateral y que éste disminuye al 63% cuando los pacientes se sientan. Una aportación más de este mismo trabajo es que propone que con la MAR-AR pueden identificarse hasta ocho fenotipos diferentes, ya que se puede determinar topográficamente la presencia del músculo puborrectal. Sin embargo, la utilidad clínica de esta nueva clasificación deberá evaluarse en futuros estudios.

En la medición del tiempo de tránsito colónico se han utilizado varios métodos, como los marcadores radiopacos y la medicina nuclear. Aunque tienen indicaciones precisas, estos métodos tienen limitantes, como la exposición a la radiación, por lo que no pueden utilizarse en niños o embarazadas. Aunque la cápsula inteligente carece de estas limitantes, este método no se considera tan fisiológico debido a su densidad y el tamaño de la cápsula. Bouchoucha y cols.⁸ presentaron los resultados pilotos de un método no radiante denominado identificación por radiofrecuencia del tránsito intestinal (RFID TRANSIT), que consiste en el seguimiento de “marcadores” que se ingieren, los cuales no tienen actividad biológica, pero emiten ondas de radiofrecuencia a través de sensores y microantenas. Los marcadores se ingieren en una cápsula (12 en cada cápsula) resistente al ácido y que posteriormente se degrada. Una vez liberados, los marcadores emiten una radiofrecuencia que es captada a través de una colchoneta con la que se cubre el abdomen (la cual sirve de aparato receptor de las frecuencias emitidas por los marcadores del paciente). En este estudio piloto con voluntarios sanos, se demostró que es una técnica no radiante, factible, sin complicaciones, de menor costo que la píldora inteligente y que puede sustituir a los métodos con los que se cuenta en la actualidad.

Respecto a la PEB, tradicionalmente se ha usado en la evaluación de los pacientes con DD; sin embargo, su utilidad en IF se desconoce. Así pues, el grupo de Quigley y cols.⁹ demostró que, de 70 pacientes con IF, el 40% es incapaz de expulsar el balón independientemente de que las presiones en reposo y de contracción del esfínter anal son bajas en esta población. Los resultados son interesantes ya que, como en la simulación del acto de la defecación, es probable que otras estructuras anatómicas (diferentes al esfínter anal y el recto) estén involucradas en la IF. El mismo grupo de autores,¹⁰ en un trabajo donde a través de un modelaje por computadora y simulando el acto de la defecación en la pelvis de una paciente con IF, demostró que además de las alteraciones en el esfínter externo, la consistencia de las evacuaciones es determinante para la ocurrencia de IF.

Tratamiento

Aunque se reconoce la efectividad de la terapia de biorre-alimentación (TBR) (evidencia Grado A) para el manejo de la DD, ésta tiene limitaciones, como su poca disponibilidad, dificultad técnica, falta de estandarización de protocolos y que no se han descrito factores pronósticos al respecto. En este sentido, el grupo de Rao y cols.¹¹ presentó un estudio que evaluó factores pronósticos de efectividad de TBR en DD. En una cohorte de 127 pacientes (120 mujeres, edad

promedio de 41 años) con DD (69.3% con tránsito colónico lento y 27.6% en sobreposición con SII), se informó que 77 (60.6%) cumplieron los criterios para catalogar la TBR como exitosa. En el 78% de los casos, se corrigió manométricamente la DD y la mejoría sintomática fue del 64%. Al evaluar los factores pronósticos (edad, nivel de educación, síntomas, parámetros de la MAR, subtipos y la presencia de hiposensibilidad rectal), no hubo diferencia entre los pacientes que mejoraron y los que no. El único síntoma asociado con éxito fue el uso de maniobras digitales previo a la TBR (26.6 vs. 10%, $p = 0.03$). Los autores concluyen que la TBR en pacientes con DD debe ofrecerse a todos los pacientes independientemente de la edad, nivel de educación e intensidad de los síntomas.¹²

Respecto al tratamiento médico, se presentan algunos comentarios acerca de los fármacos más recientemente utilizados para el manejo del EC y la proctalgia.

Linaclotida: Se presentaron varios estudios sobre la eficacia y la seguridad de este fármaco aprobado para el manejo del SII-C y del EC. En este foro se presentaron diversos trabajos donde se reporta que la presencia de diarrea como efecto adverso es muy variable, con valores desde el 9 hasta el 26% (Tabla 1). Esta variabilidad depende de fenómenos relacionados con la inadecuada ingesta del medicamento o incluso relacionado con factores genéticos poblacionales.

Prucaloprida: Kahn y cols.,¹³ con un estudio abierto y prospectivo en 70 pacientes con EC, demostraron que, a 5 semanas de seguimiento, la mejoría sintomática fue del 45.7% y el porcentaje de suspensión por efectos adversos fue del 12.7%. Lo más importante de este trabajo es que comprobó que los pacientes con más síntomas de neuroticismo y somatización (PAC-SYM) son los que mejor respuesta tienen. El rasgo neurótico se ha asociado con diferencias en la expresión del receptor de serotonina, lo cual puede explicar esta asociación.

Plecanitida: Se presentó un meta-análisis acerca de la seguridad y la eficacia de este fármaco, un nuevo agonista de la guanilato ciclasa-C. En este estudio se demuestra que plecanitida tiene una eficacia similar a linaclotida y no hubo diferencias en la RM (0.43) entre estos dos fármacos para producir diarrea como efecto adverso.¹⁴

Tadalafil: Nuestro grupo presentó un estudio de prueba de concepto donde a 15 pacientes con hipertensión del esfínter anal y proctalgia crónica se les administró 15 mg de tadalafil

(un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa) y se evaluó su efecto mediante manometría anorrectal a las 24, 48 y 72 h. Se demostró que este fármaco disminuye hasta un 15% de la presión basal del esfínter anal interno y produce una mejoría sintomática del 48%. No obstante, el efecto es transitorio. Con base en estos resultados, los inhibidores de la 5-PDE representan una opción prometedora para el manejo de los trastornos espásticos anales; sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar su efecto a largo plazo y su utilidad clínica.

Financiamiento

El autor no recibió ningún financiamiento para la redacción de este documento.

Conflicto de intereses

El autor es Miembro del Consejo Asesor de CommonWealth, Inc., Allergan y Carnot. Ponente para Takeda, Alfa Wasserman, Allergan, COmmonWealth y Endomedica.

Referencias

1. Lin AY, Du P, Kamp J, et al. The spatiotemporal characteristics of retrograde motor activity in the distal colon defined by high-resolution colonic manometry. Sesión oral presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; 837.
2. Rojas-Loureiro G, Lazaro-Pacheco IB, Flores-Rendon R, et al. Prevalence and risk factors of overlap between GERD-constipation and constipation-GERD. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA. Su 1588.
3. Zifan A, Sinha S, Ledgerwood MM, et al. Effectiveness of quantitative regional diffusion tensor magnetic resonance imaging metrics for evaluating the microstructural integrity of the external anal sphincter. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Tu 1786.
4. Cory E, Sah RS, Ledgerwood MM, et al. Crossing of muscle fibers at the ventral (12 o'clock) and dorsal (6 o'clock) regions of external anal sphincter: A case of double 'purse string' morphology. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Tu 1787.
5. Khemani D, Roldan A, Nelson AD, et al. Prevalence of opioid analgesic use among patients presenting to emergency department with abdominal pain that is investigated with emer-

Tabla 1 Eficacia y prevalencia de diarrea con el uso de linaclotida

| Autor | Tipo de estudio | País | Indicación | Dosis | Eficacia | Prevalencia de diarrea | Retiro del medicamento por diarrea |
|-------------------------------|--|-------------|------------|--|---------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Shearer y cols. ¹⁶ | Observacional, | Reino Unido | SII-C | 290 mcg | 45% a la semana 4, 36% a la semana 12 | 26% | 21% |
| Yang y cols. ¹⁷ | Fase III, estudio aleatorizado, placebo controlado | China | SII-C | 290 mcg | 60% vs. 48% en placebo | 9.4% | 0.7% |
| Fukudo y cols. ¹⁸ | Fase II, estudio clínico controlado, aleatorizado | Japón | SII-C | 0.0625 mg 0.125 mg 0.25 mg 0.5 mg | 38.8% 46.8% 37.5% 48.6% | 6.9% 15.3% 17.9% 14% | No disponible |

- gent abdominal CT scan. Sesión oral presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA. 964.
6. Heinrich H, Reiner C, Parker H, et al. Seated evaluation of anorectal function by high resolution manometry: A randomized comparison of measurements in the seated and left lateral positions. Sesión oral presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; 834.
 7. Rao SS, Leelasinjaroen P, Amieva-Balmori M, et al. DeWitt characterization of dyssynergia phenotypes with high resolution anorectal manometry (HRAM). Sesión oral presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; 771.
 8. Bouchoucha M, Amiel F, Benamouzig R. RFIDTRANSIT - A new non-irradiant method of measure of total and segmental colonic transit time. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Su 1579.
 9. Neshatian L, Koduru P, Quigley EM. Balloon expulsion and relationship to anal sphincter function in fecal incontinence. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Tu1781.
 10. Peng Y, Neshatian L, Quigley EM, et al. Computational modeling and simulation of fecal incontinence - The effect of stool consistency on leakage. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Tu1782.
 11. Patcharatrakul T, Velestin J, Schmeltz A, et al. Factors that predict outcome of biofeedback therapy in constipation with dyssynergic defecation (DD). Sesión oral presentada en DDW; 2016 Mayo, 21-24. San Diego, CA; 835.
 12. Mazorn Y, Kellow J, Prott G, et al. Comparison of an abbreviated versus a standard protocol for anorectal biofeedback. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Su 1599.
 13. Khan S, Hoole S, Bohan A, et al. Factors that predict outcomes to prucalopride. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Su 1582.
 14. Shah ED, Pimentel M, Kim H, et al. Efficacy and tolerability of linaclotide and plecanatide in treating irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) and chronic idiopathic constipation (CIC): A meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Mo 1641.
 15. Perez-Luna E, Amieva-Balmori M, Gomez-Castaños PC, et al. Effect of tadalafil (Cialis®) on the physiology of the anal sphincter in patients with anal sphincter hypertension and chronic proctalgia. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Tu 1783.
 16. Shearer J, Paine P, Rej A, et al. Efficacy of linaclotide in constipation-predominant irritable bowel syndrome in routine clinical practice: A multicentre experience. Sesión de carteles en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Mo1635.
 17. Yang Y, Fang JY, Guo XZ, et al. Efficacy and safety of linaclotide in patients with IBS-C: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in China and other regions. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Mo 1646.
 18. Fukudo S, Nakajima A, Fujiyama Y, et al. Determining an optimal dose of linaclotide in use in Japanese patients with irritable bowel syndrome with constipation: A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Mo 1626.