

# Artículos Originales

# Gastroenterología

Nº 17

Belén García, Jorge Ibarra,  
Alejandro Sola  
San Juan, Argentina

*Pág. 1*

**Tumores del Estroma  
Gastrointestinal**

Wallace C, Milev R  
Kingston, Canadá

*Pág. 3*

**El consumo de probióticos puede  
mejorar el estado de ánimo**

Li Z, Ji F, Wang Z y col,  
Zhengzhou, China

*Pág. 7*

**Episodios de reflujo y aumento  
de la presión arterial en pacientes  
hipertensos**

Mangiola F, Ianiro G,  
Gasbarrini A y col.  
Roma, Italia

*Pág. 10*

**Microbiota Intestinal y Autismo**

Belén García, Jorge Ibarra, Alejandro Sola  
Centro Oncológico de Integración Regional,  
San Juan, Argentina

*Los tumores del estroma gastrointestinal son poco frecuentes, se localizan principalmente en órganos digestivos. Se analizaron 40 pacientes afectados entre 2000-2015, lo que significa un número representativo respecto de la totalidad registrados con dicha patología en toda la provincia de Mendoza. Se estudiaron características de los mismos y estadísticas de supervivencia.*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son poco frecuentes, representan menos del 3% de los tumores digestivos, pero son las neoplasias mesenquimáticas más comunes del aparato digestivo. Afectan principalmente el estómago y el intestino delgado y, en menor porcentaje, colon, esófago, retroperitoneo y pelvis. Para su diagnóstico se requieren técnicas de imágenes como la endoscopia digestiva, principalmente, pero también complementan el diagnóstico y estadificación la ecoendoscopia, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. El informe anatomopatológico e inmunoistoquímico es fundamental debido a que uno de los principales marcadores es la proteína CD117, la cual se expresa en el 95% de estos tumores. Sin embargo, existen otros marcadores que podrían orientar

el diagnóstico como el CD34 y la positividad para actina alfa del músculo liso (SMA), cuando el CD117 es negativo.

Ciertas características de los tumores del estroma gastrointestinal, como el índice mitótico, el tamaño, la localización, la ruptura capsular y los márgenes de resección se utilizan como factores pronósticos que permiten clasificar el riesgo de recurrencia posquirúrgica y, por lo tanto, definir las estrategias de tratamiento.

La resección quirúrgica continúa siendo el tratamiento fundamental para los GIST.

En el caso de aquellos tumores cuyos factores pronósticos indican alto riesgo de recaída luego de la cirugía, al igual que en tumores irreseccables o metastásicos al momento del diagnóstico, se indica un inhibidor de tirosina kinasa, el imatinib, el cual demostró prolongar la supervivencia sin alterar la calidad de vida. En aquellos pacientes que no responden a dicho fármaco, hay evidencia del uso de sunitinib como segunda línea de tratamiento.

De una población de 61 casos reconocidos con tumores del estroma gastrointestinal por el

Registro Provincial de Tumores de Mendoza, se analizaron las historias clínicas de 40 casos que fueron registrados en el Centro Oncológico de Integración Regional (COIR), entre los años 2000 y 2015.

Del análisis de las historias clínicas surge que la edad media de presentación fue 58 años, y que si bien el GIST es más frecuente entre los varones, en nuestra serie cerca del 70% fueron mujeres. En cuanto a la localización, más de la mitad de los pacientes tenían afección gástrica como sitio tumoral primario, siguiendo en orden de frecuencia colon y recto. Con respecto al tratamiento quirúrgico, en los casos de lesiones gástricas localizadas menores de 2 centímetros, la observación es una opción. Sin embargo, casi la totalidad de los pacientes valorados en el COIR recibieron tratamiento quirúrgico, aun con lesiones menores de 2 centímetros de diámetro. En el 67% de los casos estas resecciones fueron completas. A la mitad de estos pacientes se le indicó tratamiento adyuvante con imatinib por sus características de alto riesgo. El intervalo libre de recaída entre los pacientes con patología

Enviar correspondencia a: Belén García  
Centro Oncológico de Integración Regional,  
San Juan, Argentina  
belengarcia@gmail.com



Especialidades médicas  
relacionadas, producción  
bibliográfica y referencias  
profesionales de los autores.

localizada fue de 55 meses. El 25% de los pacientes presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, los órganos más comprometidos fueron el hígado, el peritoneo y los ganglios linfáticos. Con el uso del imatinib se alcanzó un intervalo libre de progresión de 30 meses, superior al publicado en la bibliografía, el cual es de 18 a 24 meses. Esto probablemente se deba a la elevada tasa de resección tumoral y la prevalencia del sexo femenino en la muestra, ambos factores han

demostrado estar asociados con un mejor pronóstico. Según datos publicados en la bibliografía, la estimación de supervivencia global a cinco años en los Estados Unidos para la enfermedad localizada, extendida locorregionalmente y diseminada a distancia es del 77%, el 64% y el 41%, respectivamente. Nuestro análisis retrospectivo no permite sacar conclusiones estadísticas a largo plazo, debido a que el mayor porcentaje de pacientes de la muestra no supera los cinco años de seguimiento. Esto es, de

los 40 pacientes solo 13 tuvieron un seguimiento de al menos cinco años. La media de supervivencia en ellos fue de 30.5%. Los datos obtenidos del estudio de los pacientes analizados cobran relevancia porque los tumores del estroma gastrointestinal son una enfermedad poco frecuente, y por ende, con pocos registros estadísticos. El abordaje de la temática ha permitido obtener mayor información de las características de la enfermedad y de los resultados de los tratamientos adoptados.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

2

#### Autoevaluación del artículo

Los tumores del estroma gastrointestinal son poco frecuentes, representan menos del 3% de los tumores digestivos, pero son las neoplasias mesenquimáticas más comunes del aparato digestivo.

Señale el tratamiento de elección para los tumores del estroma gastrointestinal irreseccables:

- A, El imatinib.
- B, El adalimumab.
- C, El etanercept.
- D, El rituximab.
- E, Cualquiera de ellos.

Verifique su respuesta en: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/158062](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/158062)

#### Cómo citar este artículo:

García Belén y col. Tumores del Estroma Gastrointestinal. Artículos Originales Gastroenterología 17:1-2, Mar 2019.

#### How to cite this article:

García Belén y col. Gastrointestinal Stromal Tumors. Artículos Originales Gastroenterología 17:1-2, Mar 2019

#### Conexiones temáticas

Los informes de Artículos Originales se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



#### Bibliografía recomendada

Keung EZ, Raut CP. Management of gastrointestinal stromal tumors. Surg Clin North Am 97:437-452, 2017.  
Cappellani A, y col. Giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach cause of high bowel obstruction: surgical management. World J Surg Oncol. 11:172, 2013.  
Morgan J, Raut CP. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms including GIST. UpToDate. En: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-classification-clinical-presentation-prognostic-features-and-diagnostic-work-up-of-gastrointestinal-mesenchymal-neoplasms-including-gist>; [consultado febrero 2017].  
The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 23 (Supplement 7): vii49-vii55, 2012.  
Cichoż-Lach H, Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M. Gastrointestinal

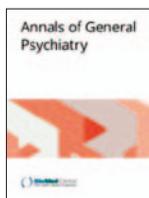
stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. Pol Arch Med Wewn. 118: 216-221, 2008.  
Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. Am J Gastroenterol. 100:162-168, 2005.  
Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 24:298-302, 2015.  
Candelaria M, Arias D, Herrera LA, Arce-Salinas C, Dueñas-González A. Tumores gastrointestinales estromales: aspectos biológicos y terapéuticos actuales. Cancerología. 1:99-112, 2006.  
Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol; 23:70-83, 2006.  
Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal

stromal tumors. J Natl Compr Canc Netw. 8 Suppl 2:S1-41, 2010.  
Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. Int J Clin Exp Pathol. 3:461-471, 2010.  
Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs. three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA. 307:1265-1272, 2012.  
Essat M, Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: A systematic review. Int J Cancer. 128:2202-2214, 2011.  
Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Placebo-controlled randomized trial of adjuvant imatinib mesylate following the resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Lancet. 373:1097-1104, 2009.  
Patel S. Long-term efficacy of imatinib for treatment of metastatic GIST. Cancer Chemother Pharmacol. 72:277-286, 2013.

## Informes destacados

### ■ El consumo de probióticos puede mejorar el estado de ánimo

| *The consumption of probiotics can improve the mood*



Annals of General Psychiatry 16: 1-10, Feb 2017

Wallace C, Milev R  
Kingston, Canadá

*El tratamiento con probióticos puede aliviar los síntomas depresivos y disminuir la estigmatización, la latencia de acción y los efectos adversos asociados con el uso de fármacos antidepresivos.*

#### Introducción y objetivos

De acuerdo con lo estimado, el trastorno depresivo mayor (TDM) afecta al 20% de la población en algún momento de la vida. Esta enfermedad genera un nivel considerable de discapacidad y afecta el funcionamiento laboral, académico y social. Dicha disfunción también se observa en pacientes con depresión subclínica. En general, los tratamientos administrados a los pacientes con TDM modifican la actividad de diferentes neurotransmisores a nivel cerebral. Sin embargo, su inicio de acción es tardío, y pueden generar eventos adversos como disfunción sexual, agitación, sedación y cefaleas. Los resultados de diferentes investigaciones realizadas durante la última década en el campo de la neurogastroenterología permiten indicar la existencia de una asociación bidireccional entre el tracto gastrointestinal (GI) y el sistema nervioso central (SNC). Dicha asociación tiene

lugar en forma bidireccional, a través de los sistemas nervioso autónomo, nervioso entérico, neuroendocrino e inmune. La red mencionada constituye el "eje intestino-cerebro". A raíz de estos conocimientos se relacionaron los trastornos psiquiátricos con la microbiota gastrointestinal. En consecuencia, esta última constituye un blanco terapéutico potencial para la creación de drogas antidepresivas. Asimismo, la existencia de un eje intestino-cerebro coincide con la comorbilidad frecuente entre los trastornos psiquiátricos y gastrointestinales. La microbiota intestinal está conformada por un ecosistema integrado aproximadamente por 100 trillones de microorganismos. Entre sus funciones se incluye la formación y el mantenimiento del revestimiento intestinal. La función de la microbiota se encuentra influenciada por factores genéticos y demográficos, así como por el estrés. Según lo informado, el estrés aumenta la permeabilidad

de la pared gastrointestinal. A su vez, la microbiota puede influir sobre las emociones y la conducta. En consecuencia, la manipulación de la microbiota podría ser de utilidad para mejorar la depresión. La psiquiatría nutricional estudia la asociación entre la dieta y el riesgo de trastornos mentales. Es sabido que tanto la función como la estructura cerebral dependen del aporte de nutrientes, con lo cual la dieta puede afectar el estado mental de los individuos. Las investigaciones efectuadas sobre la asociación entre la nutrición y la salud mental se centraron tanto en la dieta general como en nutrientes específicos y las consecuencias de su consumo. Los probióticos son microorganismos vivos que al ser ingeridos tienen un efecto positivo en el huésped. Colonizan el tracto gastrointestinal y se encuentran disponibles como suplementos en diferentes tipos de formulaciones. Si bien es sabido que los probióticos

tienen un efecto favorable en pacientes con diferentes trastornos gastrointestinales, existe un interés creciente acerca de su acción a nivel del sistema nervioso central. Por ejemplo, en estudios preclínicos se observó que el consumo de probióticos previene el aumento del nivel de adrenocorticotrofina (ACTH), corticoides, adrenalina y noradrenalina generado por el estrés. Es decir, los probióticos disminuirían la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) asociada con la depresión. También se halló una asociación entre el consumo de probióticos y el aumento de la expresión del factor de crecimiento derivado de cerebro (BDNF por su sigla en inglés), el cual interviene en los procesos de neuroplasticidad y memoria y en el mantenimiento de la salud neuronal. Otros autores informaron una asociación entre el consumo de probióticos y el aumento del nivel de triptofano, un precursor de la síntesis de serotonina. Asimismo, se observó una disminución del metabolito principal de la serotonina. Este último efecto coincide con lo observado ante el uso de citalopram.

Los hallazgos mencionados permiten indicar que los probióticos modulan sistemas de neurotransmisión implicados en la depresión. Más allá del sistema nervioso central, los probióticos disminuirían los procesos inflamatorios en general al reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina 1 beta (IL1b) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), y los marcadores de activación de la microglía. Por último, debe destacarse que el consumo de probióticos en animales de experimentación se asoció con efectos conductuales

y psicológicos coincidentes con la mejoría de la memoria y la disminución de la ansiedad y la depresión. Otros efectos de los probióticos implicados en sus beneficios en la depresión incluyen la acción antioxidante, la reducción del nivel de radicales libres y el aumento de la síntesis de ácido gamma aminobutírico (GABA). En coincidencia, la depresión es más frecuente en poblaciones de bajos recursos que consumen niveles relativamente bajos de probióticos y alimentos fermentados. La información disponible permite indicar que el uso de probióticos podría ser útil para el alivio de los síntomas depresivos.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre los efectos de los probióticos en individuos con síntomas depresivos.

### Métodos

Los autores seleccionaron artículos correspondientes a estudios clínicos en los cuales se evaluó la modificación de los síntomas depresivos ante el consumo prolongado de suplementos de probióticos o de alimentos o bebidas con cultivos de probióticos. La búsqueda fue sistemática y se llevó a cabo en las bases de datos Medline, PsycINFO, Embase, *cumulative index to nursing and allied health literature* (CINAHL) y *web of science* (WoS), entre otras fuentes. La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada mediante la *Jadad Scale*.

### Resultados

La selección realizada resultó en la inclusión de 10 estudios. La cepa de probióticos empleada con mayor frecuencia fue *Lactobacillus casei*. El período de tratamiento osciló entre 3 semanas y 6 meses.

Los participantes padecían cuadros como la depresión, el estrés y el síndrome de fatiga crónica o eran individuos sanos. En 5 estudios se evaluó el estado de ánimo. En un estudio se observaron mejorías subjetivas luego del tratamiento con probióticos, en tanto que en otro estudio se halló una mejoría del resultado del *Beck Anxiety Inventory* (BAI), pero no del *Beck Depression Inventory* (BDI). Otros autores tampoco hallaron una mejoría del resultado de la *Geriatric Depression Scale* (GDS-SF). No obstante, se observó una disminución de la somatización, la depresión, la ira y la hostilidad ante la aplicación de la *Hopkins Symptom Checklist* (HSCL-90), así como del puntaje global de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). La aplicación del *Leiden Index of Depression Sensitivity* (LEIDS-r) en adultos jóvenes y sanos se asoció con una disminución de la reactividad cognitiva a la depresión. Por último, los resultados de un estudio realizado en pacientes con depresión indicaron una disminución significativa del puntaje del BDI, en coincidencia con una mejoría del estado de ánimo.

En 7 estudios se evaluó el efecto de los probióticos sobre el estrés y la ansiedad. Los resultados indicaron mejorías, con excepción de lo observado en dos estudios. La mejoría significativa de la ansiedad pudo constatararse ante la aplicación del BAI, aunque otros autores no observaron cambios significativos en la *Perceived Stress Scale* (PSS). No obstante, el puntaje de las escalas HSCL-90 y HADS indicó una mejoría clínica en individuos con estrés, quienes también presentaron una disminución de los niveles de cortisol libre urinario. Finalmente,

Tabla 1. Características de los principales estudios incluidos.

Estudio	Características de la muestra	Cepa	Diseño del estudio	Duración de la intervención	Medición	Hallazgos principales y conclusiones
Akkasheh y col.	40 pacientes con TDM, de entre 20 y 55 años.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i> .	Ensayo a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.	8 semanas.	BDI	El consumo de suplementos con probióticos mejora el puntaje BDI.
Benton y col.	124 personas sanas, con un promedio de edad de 62 años.	<i>L. casei</i> .	Ensayo a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.	3 semanas.	POMS, informe del estado de ánimo autoadministrado	Los probióticos no tienen efecto en los resultados POMS. El consumo de un yogurt con probióticos mejoró el informe del estado de ánimo autoadministrado en aquellos cuyo estado de ánimo fue inicialmente bajo.
Chung y col.	36 personas sanas, de entre 60 y 75 años.	<i>L. helveticus</i> .	Ensayo a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.	12 semanas.	PSS, GDS-SF, DST, SRT, VLT, RVIP, test de Stroop	Sin efectos significativos de los probióticos en los resultados de PSS, GDS-SF. Sí hubo mejoras en DST, SRT, VLT, RVIP y el test de Stroop.
Gruenwald y col.	34 adultos que padecen estrés o agotamiento, con una media de edad de 44 años.	<i>L. acidophilus</i> y <i>B. bifidum longum</i> .	Evaluación previa a la intervención y posterior a esta.	6 meses.	PNQ, EWL	Mejoría de las condiciones generales en un 40.7%. El 73% de los participantes calificó el efecto del tratamiento como "bueno" o "muy bueno".
Hilimire y col.	710 adultos jóvenes, con un promedio de edad de 19 años.	Desconocido.	Cuestionarios autoadministrados sobre el consumo de alimentos fermentados, neuroticismo y ansiedad social.	n/a	BFI, SPAI-23	El consumo de alimentos fermentados que contienen probióticos se asoció negativamente con los síntomas de ansiedad social e interactúa con el neuroticismo para predecir los síntomas de ansiedad social. Aquellos con mayor riesgo genético de trastorno de ansiedad social (indexado por un alto neuroticismo) muestran menos síntomas de ansiedad social cuando consumen más alimentos fermentados.
Marcos y col.	136 estudiantes sanos, de entre 18 y 23 años.	<i>L. casei</i> .	Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado.	6 semanas	STAI	Sin efectos significativos de los probióticos sobre los niveles de ansiedad. Los probióticos no modularon.

TDM, trastorno depresivo mayor; n/a, no aplica; BDI, *Beck Depression Inventory*; POMS, *Profile of Mood States Scale*; PSS, *Perceived Stress Scale*; GDS-SF, *Geriatric Depression Scale*; DST, *Digit Span Test*; SRT, *Story Recall Test*; VLT, *Verbal Learning Test*; RVIP, *Rapid Visual Information-Processing*; PNQ, *Psychological Neurologic Questionnaire*; EWL, *List of Adjectives*; BFI, *Big Five Inventory*; SPAI-23, *Social Phobia and Anxiety Inventory*; STAI, *State-Trait Anxiety Inventory*; HADS, *Hospital Anxiety Depression Scale*; HSCL-90, *Hopkins Symptom Checklist*; CCL, *Coping Checklist*; UFC, *Urinary Free Cortisol*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; LEIDS-r, *Leiden Index of Depression Sensitivity*; fMRI, imágenes de resonancia magnética funcional.

en un estudio efectuado en adultos jóvenes que consumían alimentos fermentados se aplicó el *Big Five Inventory* (BFI) y el *Social Phobia and Anxiety Inventory* (SPAI-23). Los resultados indicaron una asociación negativa entre el consumo de probióticos y los síntomas de ansiedad

social. Asimismo, se observó una interacción entre el consumo de alimentos fermentados y el neuroticismo que influyó sobre la probabilidad de ansiedad social. En este sentido, los individuos con un riesgo genético elevado de ansiedad social presentaron una disminución de los síntomas de

ansiedad social ante el consumo de alimentos fermentados. La evaluación del efecto del consumo de probióticos sobre el funcionamiento cognitivo arrojó resultados positivos. Los beneficios fueron observados ante la evaluación de las estrategias de afrontamiento mediante

la *Coping Checklist* (CCL) y de la resolución de problemas. También se observaron beneficios sobre la atención y la memoria de trabajo, el aprendizaje verbal y el procesamiento de la información visual. Otra ventaja del consumo de probióticos fue la disminución de la fatiga cognitiva.

### Discusión

Los resultados obtenidos coinciden con lo hallado en estudios preclínicos y permiten indicar una probabilidad considerable de mejoría del estado de ánimo, la ansiedad y el funcionamiento cognitivo ante el consumo diario de probióticos. Los efectos más significativos de los probióticos se observarían sobre los síntomas de ansiedad, frecuentemente observados en pacientes con depresión. Los efectos mencionados no se asociaron con la aparición de eventos adversos de consideración. El uso de probióticos con el fin de disminuir los síntomas depresivos puede eliminar ciertos obstáculos que impiden la obtención de resultados terapéuticos satisfactorios, por ejemplo, la estigmatización relacionada con el uso de antidepresivos. Es necesario contar con más estudios que permitan recomendar esta práctica como opción terapéutica de elección. El mecanismo implicado en la acción de los probióticos sobre el

estado de ánimo y la cognición no es conocido con precisión. Se propone que podría estar mediado por la modulación de los marcadores inflamatorios y de la neurotransmisión serotoninérgica. Es posible que ambos mecanismos tengan lugar en forma coordinada. Es sabido que la depresión se asocia con un aumento de la expresión de citoquinas y otros factores proinflamatorios. Esto, a su vez, activa al eje HPA, con la consiguiente afectación del metabolismo de los neurotransmisores. La inflamación podría ser provocada por el aumento de la permeabilidad intestinal y el acceso de toxinas, por ejemplo, los lipopolisacáridos de la membrana bacteriana, al torrente sanguíneo. Los probióticos mejorarían la integridad de la barrera gastrointestinal y, de este modo, reducirían la inflamación sistémica y mejorarían la modulación del eje HPA y la actividad de los neurotransmisores. Los antidepresivos empleados comúnmente en pacientes con TDM modulan el sistema serotoninérgico. La serotonina es sintetizada a partir del aminoácido esencial triptofano. Dicha síntesis tiene lugar en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. Mientras que a nivel central la serotonina interviene en la regulación de las emociones, el estrés, el

apetito y el sueño, en el aparato digestivo se encuentra implicada en la motilidad intestinal y la regulación de las secreciones. La modificación de la microbiota afecta la neurotransmisión serotoninérgica en ambos sitios, en tanto que la administración de probióticos aliviaría los síntomas depresivos mediante el aumento de la síntesis de triptofano y de la disponibilidad de serotonina. El aumento del nivel de serotonina resulta en una modulación del eje HPA y en la disminución de los síntomas depresivos generados por la concentración insuficiente del neurotransmisor.

### Conclusión

El tratamiento con probióticos permite reducir los síntomas depresivos mediante el aumento de la disponibilidad de serotonina y la disminución de los niveles de marcadores de la inflamación. Este tipo de tratamiento puede evitar la estigmatización, la latencia de acción y los efectos adversos asociados con el uso de fármacos antidepresivos. No obstante, es necesario contar con estudios sobre la eficacia clínica de los probióticos para aliviar los síntomas depresivos. Asimismo, deben evaluarse cuestiones como la posología, la duración del tratamiento y la cepa más adecuada para administrar con el fin de obtener un nivel considerable de eficacia.

## ■ Episodios de reflujo y aumento de la presión arterial ■ en pacientes hipertensos

### *Episodes of reflux and increased blood pressure in hypertensive patients*



Journal of Clinical  
Gastroenterology  
52(8):685-690,  
Sep 2018

Li Z, Ji F, Wang Z y colaboradores  
Zhengzhou, China

*Se comprobó una correlación significativa entre la hipertensión arterial y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La terapia supresora ácida normalizó el pH esofágico y redujo considerablemente los episodios de aumento de la presión arterial relacionados en el tiempo con los episodios de reflujo gastroesofágico patológico.*

#### Introducción

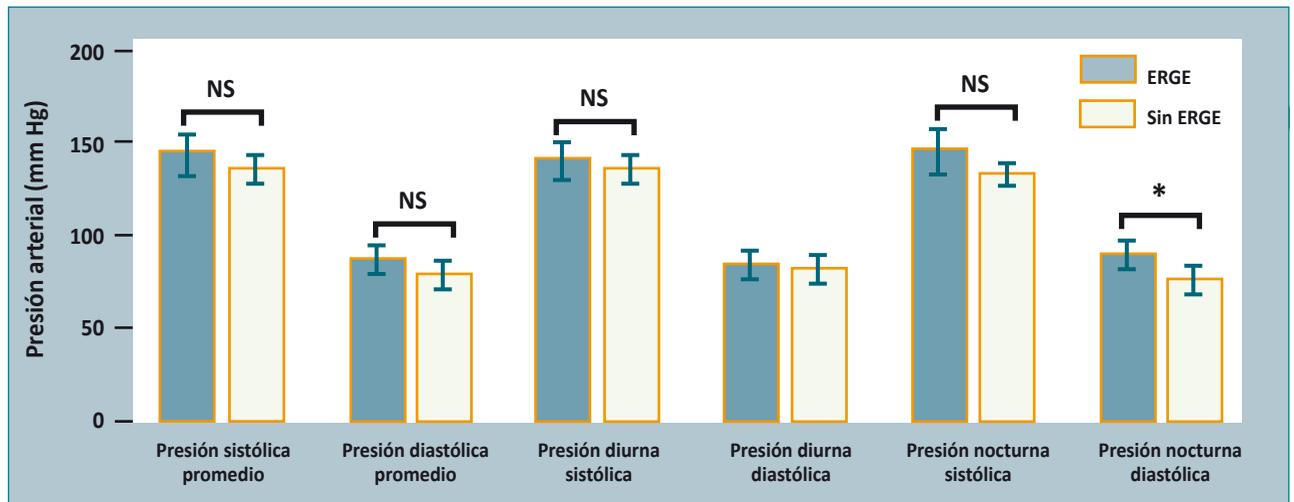
La frecuencia de hipertensión arterial (HTA) es elevada en todo el mundo y se estima que seguirá en ascenso en los próximos años. La obesidad y el sobrepeso y los trastornos del metabolismo de los lípidos y el ácido úrico constituyen factores importantes de riesgo de HTA esencial. La obesidad, el sexo masculino y el consumo de alcohol son factores de riesgo compartidos por la HTA y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), una entidad también muy frecuente en los países desarrollados. De hecho, se estima que entre el 10% y el 20% de los adultos de los países occidentales tienen síntomas característicos de ERGE, como pirosis o regurgitación ácida, al menos una vez por semana. La ERGE también puede asociarse con diversos síntomas extraesofágicos, entre ellos tos, laringitis, asma y erosiones dentarias, según reconoce la *Montreal Definition and Classification of GERD*. En un estudio en el cual se realizaron simultáneamente monitorización de la función esofágica y

electrocardiografía se observó ERGE en el 40% de los pacientes con enfermedad coronaria (EC) confirmada en la angiografía. Sin embargo, los resultados de los estudios que analizaron las posibles asociaciones entre la ERGE y la enfermedad cardiovascular no han sido homogéneos. La posibilidad de aplicar simultáneamente métodos para la monitorización de la presión arterial (PA) en 24 horas e impedanciometría con registro de pH esofágico de 24 horas permitiría analizar con mayor precisión la vinculación entre la ERGE y la enfermedad cardiovascular. Precisamente, el objetivo del presente estudio fue determinar si existe una relación entre la ERGE y los episodios de PA alta en pacientes con HTA esencial y conocer los efectos del tratamiento de corta duración con inhibidores de la secreción ácida.

#### Materiales y métodos

Fueron evaluados 86 pacientes (49 hombres y 37 mujeres) de 53.8 años en promedio (30 a 80 años) con HTA esencial,

asistidos en la *Cardiology Clinic* y el *Department of Gastroesophageal Reflux Disease en el First Affiliated Hospital* de la *Zhengzhou University*, Zhengzhou, China. Todos los participantes presentaban HTA leve a moderada, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, es decir PA sistólica (PAS)  $\geq 140$  mm Hg, PA diastólica (PAD)  $\geq 90$  mm Hg o antecedentes de tratamiento antihipertensivo. Se excluyeron los pacientes con HTA secundaria y los enfermos con daño de órganos blanco. Se estableció el diagnóstico de ERGE en los sujetos con síntomas típicos de la enfermedad, como pirosis y regurgitación, en combinación con hallazgos endoscópicos de esofagitis, o estudio anormal de pH, un puntaje de DeMeester  $\geq 14.72$  con correlación sintomática  $\geq 50\%$ , o  $> 73$  episodios de reflujo por día durante la impedancia ambulatoria de 24 horas. Los enfermos con síntomas sugestivos de esofagitis por reflujo fueron tratados durante 14 días con inhibidores de la bomba de protones (IBP). No



**Figura 1.** Los pacientes con ERGE tuvieron presión arterial nocturna significativamente más alta que los enfermos sin ERGE (presión arterial sistólica,  $p = 0.026$ ; presión arterial diastólica,  $p = 0.020$ ).

\*Diferencias significativas entre las barras en el mismo grupo ( $p < 0.05$ ). ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; NS, no significativo.

se estudiaron los pacientes con hernias hiatales grandes o con síndrome de apnea del sueño. El reflujo patológico (RP), o sea aquel que se asoció con el inicio de los síntomas (pirosis, regurgitación, dolor precordial, entre otros), se estableció en presencia de una caída del pH esofágico a menos de 4 durante más de 5 minutos. Todos los pacientes fueron sometidos a endoscopia, monitorización continua de la PA de 24 horas, impedancia esofágica y monitorización del pH esofágico de 24 horas; los enfermos debieron interrumpir el tratamiento con inhibidores de la secreción ácida gástrica durante 2 semanas como mínimo antes de los estudios. En cambio, la terapia antihipertensiva no se modificó. La monitorización de la PA de 24 horas y la impedancia-monitorización del pH esofágico se realizaron al mismo tiempo. Según los resultados de los estudios de Dobrzycki y col. y de Lam y col., los episodios de PA alta inducidos por la ERGE se definieron en presencia de aumento de la PAS  $\geq 140$  mm Hg o de la PAD  $\geq 90$  mm Hg durante el episodio y hasta, al menos, 10 minutos posteriores al episodio

de RP. A partir del registro ambulatorio continuo de la PA se tuvieron en cuenta la PA diurna, la PA nocturna, el promedio diurno de la PAS y la PAD y el porcentaje de caída de la PA nocturna; este último parámetro permitió la clasificación de los pacientes en *dippers* (aquellos con descenso de entre 10% y 20% en la PA nocturna) y *nondippers* (es decir, los pacientes con caída nocturna de la PA  $< 10\%$ ). En el estudio de impedancia esofágica se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: tiempo total con pH  $< 4$ , porcentaje de tiempo con pH  $< 4$  en posición de pie, porcentaje de tiempo con pH  $< 4$  en posición supina y número de episodios con pH  $< 4$ . Todos los eventos de PA alta durante los episodios de RP se consideraron dependientes de este en el tiempo. Se identificaron todos los pacientes que presentaron, al menos, un episodio de PA alta en respuesta al RP. Posteriormente, los pacientes recibieron tratamiento con omeprazol (20 mg dos veces por día) durante 14 días; luego, la valoración simultánea continua de pH y PA se repitió. Los análisis estadísticos se realizaron con

pruebas de la *U*, de la *t* o de *chi* al cuadrado, según el caso.

## Resultados

Entre los 86 pacientes con HTA, 38 (44.2%) presentaron ERGE; sin embargo, solo 24 sujetos presentaron, al menos, un episodio de PA alta dependiente en el tiempo de la aparición de RP. Entre los 38 pacientes con ERGE e HTA, 25 tuvieron primero síntomas de ERGE y la HTA apareció 1 a 10 años más tarde, y 13 pacientes presentaron inicialmente HTA, y la ERGE apareció entre 0.8 y 6 años después. La ERGE y la HTA tuvieron una duración promedio de 8.2 y 6.4 años, respectivamente. No se registraron diferencias en la edad promedio, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la prevalencia de tabaquismo y el uso de medicación antihipertensiva entre los pacientes con ERGE y los enfermos sin ERGE. El porcentaje de pacientes tratados con diferentes clases de fármacos antihipertensivos también fue similar en los dos grupos. La incidencia de esofagitis fue significativamente más alta en el grupo de ERGE, en comparación con el grupo control. Se registraron 494 episodios de

RP y 684 episodios de PA alta en los 38 pacientes con ERGE; 317 episodios de RP y 339 de PA alta ocurrieron durante la noche, en tanto que 177 y 345 episodios, respectivamente, tuvieron lugar en horas del día. Los episodios de RP fueron significativamente más comunes durante la noche y en posición supina ( $p = 0.003$ ) y ocurrieron, por lo general, alrededor de las 2:00 AM. No se observaron diferencias entre la incidencia de episodios de PA alta durante el día y la noche ( $p = 0.934$ ), pero estuvieron significativamente aumentados en las primeras horas de la madrugada o de la mañana, respecto de los períodos restantes ( $p < 0.05$ ).

Se observó una incidencia significativamente más alta de episodios de PA alta entre los pacientes con ERGE, en comparación con los enfermos sin ERGE (22.8 respecto de 14.82, respectivamente;  $p = 0.016$ ). Los sujetos con ERGE también presentaron PA promedio sustancialmente mayor por la noche, en comparación con los pacientes sin ERGE ( $p = 0.026$  para la PAS y  $p = 0.020$  para la PAD). En cambio, la PA diurna y la PA promedio no difirieron significativamente entre los grupos con ERGE y sin ERGE (figura 1). Entre los 38 pacientes con ERGE e HTA se observó una correlación entre las frecuencias de PA alta y los episodios de RP en el período de 24 horas ( $r^2 = 0.259$ ;  $p = 0.011$ ). En 24 pacientes, al menos un episodio de PA alta coincidió en el tiempo con la aparición de RP (2 enfermos con un único episodio, y 22 sujetos con al menos 2 episodios). Se comprobó que 102 episodios de PA alta (14.9%) dependieron del RP. Estos 24 pacientes recibieron

tratamiento con omeprazol durante 14 días. El puntaje de DeMeester, el tiempo total con  $pH < 4$  en ambas posiciones, el número de veces con disminución de  $pH < 4$ , el número de episodios de RP y el número de episodios de PA alta en relación con el RP disminuyeron significativamente luego de 14 días de tratamiento con omeprazol ( $p < 0.05$  en todos los casos). El tratamiento también ocasionó una reducción significativa de la PA; la PA promedio, la PA diurna y la PA nocturna fueron sustancialmente más bajas después del tratamiento ( $p < 0.05$  en todos los casos).

### Discusión

La monitorización de la PA en 24 horas aporta información importante sobre la PA, ya que no está afectada por el fenómeno de la HTA de guardapolvo blanco, permite identificar la HTA oculta y detectar el grado de aumento de la PA o las variaciones a corto plazo y el ritmo circadiano. A su vez, la monitorización del pH esofágico en 24 horas y la impedancia esofágica son útiles para detectar no solo los episodios de reflujo, sino también aquellos de reflujo débilmente ácido o de reflujo no ácido. El reflujo gastroesofágico (RGE) durante el sueño puede ser causa de complicaciones extraesofágicas, como ataques de asma y fibrosis pulmonar idiopática. En el presente estudio, los episodios de RGE fueron más frecuentes durante la noche, y especialmente en posición supina, probablemente en relación con la mayor actividad vagal por la noche, asociada con mayor secreción ácida gástrica, retraso del vaciamiento esofágico y disminución de la presión del esfínter esofágico inferior. En el

presente trabajo se constató una asociación significativa entre la HTA y la ERGE, posiblemente como consecuencia de factores de riesgo compartidos para ambas entidades; los episodios de RP se vincularon con aumento de la PAS y de la PAD.

De hecho, entre los 684 episodios de PA alta en 38 enfermos con ERGE, el 14.9% de los primeros fue dependiente del RP.

La prueba de tratamiento con IBP representa una estrategia útil para el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos con ERGE. Según las recomendaciones vigentes, los IBP están indicados una vez por día en los enfermos con síntomas típicos de ERGE (regurgitación y pirosis), y dos veces por día en los pacientes con síntomas extraesofágicos, como ataques de asma y dolor precordial no cardíaco. En función de los resultados observados en el presente trabajo, los IBP podrían ser una terapia adyuvante válida en los pacientes con HTA esencial; de hecho, se comprobó que estos fármacos reducen la PAS y la PAD en los sujetos con ERGE y con HTA esencial.

### Conclusiones

Los resultados del presente estudio demuestran que parte de los episodios de reflujo se asocian con aumento de la PA. La terapia supresora ácida normalizó el pH esofágico y disminuyó significativamente los episodios de PA elevada, de modo que el tratamiento de la ERGE podría ser de utilidad para controlar la PA en los pacientes con HTA esencial. Se requieren estudios aleatorizados y controlados, a gran escala, para confirmar los hallazgos y determinar los mecanismos responsables de los efectos observados.

# Microbiota Intestinal y Autismo

## | Gut Microbiota and Autism



World Journal of  
Gastroenterology  
22(1):361-368,  
Ene 2016

Mangiola F, Ianiro G, Gasbarrini A y colaboradores  
Roma, Italia

*Existen pruebas científicas de la participación de la microbiota en la homeostasis del intestino, y del rol de su alteración en enfermedades tanto intestinales como extraintestinales. Además, las alteraciones de la microbiota pueden jugar un papel en el autismo y los trastornos del estado de ánimo.*

### Introducción

La microbiota del sistema digestivo se encuentra compuesta por miles de especies de microbios, dentro de los cuales se cuentan más de 15 mil especies de bacterias. Su peso total puede alcanzar 1 kg, y es la primera barrera de defensa del aparato digestivo. Según la localización, su composición y tamaño es muy variable: en el estómago e intestino delgado existen sólo unos pocos microorganismos, mientras que en el colon hay una concentración de aproximadamente 1012 bacterias, de las cuales la mayoría pertenecen a las *phylum Firmicutes* y *Bacteroidetes*. También se encuentran especies de los reinos *Archaea* y *Eukaryotes*, así como algunas variedades de hongos, aunque su papel es incierto.

La microbiota cumple varias funciones conocidas. Contribuye a formar la barrera intestinal, estimula la regeneración del epitelio mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta, incrementa la producción de moco y ejerce una función trófica sobre la membrana mucosa. Es la responsable de la maduración del

sistema inmune en los primeros años de vida, tanto a nivel local como sistémico. Además, es la encargada de producir o metabolizar varios nutrientes, hormonas y vitaminas, así como de eliminar drogas y toxinas. En el momento del nacimiento, el cuerpo humano es completamente estéril. Enseguida se pone en contacto con microbios provenientes de la madre, y con el tiempo sufre cambios que dependen de la edad, el sexo, la maduración del sistema inmune y factores ambientales. Entre los 6 y los 36 meses de vida la microbiota alcanza su estabilidad, y puede distinguirse una población constante y otra provisional más susceptible a los estímulos externos. En condiciones normales, la microbiota produce un nivel de inflamación continuo de baja intensidad, que configura un mecanismo de defensa rápido y efectivo contra los patógenos. Ejerce una protección adicional al competir con los patógenos por los nutrientes en el tubo digestivo y al producir moléculas que inhiben su crecimiento. La hipótesis de que la microbiota intestinal ejerce un papel

fisiológico en el sistema digestivo está apoyada por diversos estudios que demuestran que su alteración ya sea cualitativa o cuantitativa puede llevar a enfermedades tanto intestinales como extraintestinales.

### Microbiota digestiva y trastornos psiquiátricos

Existen datos que sugieren que existe una relación entre las alteraciones de la microbiota y condiciones tales como obesidad, alergias, trastornos autoinmunes, síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria y trastornos psiquiátricos. A la luz de este resultado, se le otorga cada vez más relevancia al llamado "eje intestino-cerebral". La primera aproximación a la relación entre la función intestinal y el estado de ánimo quizás se haya dado a principios del siglo pasado, cuando un cirujano militar describió la correlación entre la función intestinal observando las secreciones gástricas de un paciente con una fístula estomacal y su estado de ánimo. Más recientemente, se ha investigado mucho sobre la relación entre la microbiota intestinal y la etiopatogenia del autismo, la

demencia, la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión. Un mecanismo propuesto mediante el cual la alteración de la microbiota podría afectar al sistema nervioso es el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal. Esto permitiría que algunas moléculas tales como los lipopolisacáridos (LPS), potentes endotoxinas con propiedades inflamatorias, pasen al torrente sanguíneo y modulen la actividad de zonas del cerebro ligadas a la emoción tal como la amígdala. En otros estudios, se ha evaluado la importancia de conexiones entre el intestino y el cerebro que involucran a las células enterocromafines. La activación de estas células intestinales puede modular respuestas neurológicas, incluyendo la percepción del dolor, la respuesta inmune y la emoción. A su vez, el cerebro posee la capacidad de alterar la microbiota, modulando la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, el sistema nervioso autonómico y el neuroendocrino. Varias moléculas se han visto implicadas en la señalización entre el cerebro y el intestino, tales como el péptido intestinal vasoactivo, la serotonina, la melatonina, el ácido gamma-aminobutírico, las catecolaminas, la acetilcolina y la histamina. Los trastornos del espectro autista (TEA) son alteraciones del desarrollo neurológico y del comportamiento que se caracterizan por conductas repetitivas y déficit en la interacción social y la comunicación. El autismo es el representante principal de estos trastornos. El papel de la microbiota intestinal en el autismo se ha evaluado en estudios con modelos con animales, por ejemplo, comparando animales

**Tabla 1.** Alteraciones de la microbiota intestinal en el autismo y trastornos del estado de ánimo.

Enfermedad	Alteraciones de la microbiota
<b>Autismo</b>	Desequilibrio de la relación <i>Bacteroidetes</i> / <i>Firmicutes</i> Aumento del filo <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Prevotella</i> , géneros <i>Ruminococcus</i> , familia <i>Alcaligenaceae</i> Sin efectos significativos de los probióticos sobre los niveles de ansiedad. Los probióticos no modularon.
<b>Depresión</b>	Aumento de <i>Alistipes</i> . Correlación negativa de entre la abundancia de <i>Faecalibacterium</i> y la gravedad de la enfermedad.

con diferente microbiota o modificando la microbiota y observando los cambios en el comportamiento. En humanos, se ha notado que en niños autistas existe una composición característica de especies del género *Clostridium* en la materia fecal. También se han encontrado otras alteraciones, como una composición a favor de la presencia de *Bacteroidetes*, junto con *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Sutterella*, *Prevotella*, *Ruminococcus* y *Alcaligenaceae*. En 1998 un grupo de investigadores observó que un porcentaje importante de individuos autistas había consumido antibióticos abundantemente, lo cual puede haber alterado su microbiota normal. Otros han sostenido que las alteraciones de la microbiota normal podrían dar lugar a la colonización de gérmenes productores de neurotoxinas. De esta manera, se probó tratar a niños autistas con antibióticos de escasa absorción, observando un alivio a corto plazo de sus síntomas. También se ha implicado a las alteraciones de la barrera intestinal en el desarrollo de autismo, al observar que los autistas presentan niveles más elevados de LPS. No obstante, la alteración de la microbiota como partícipe de la fisiopatología del autismo es

controvertida. En un estudio, por ejemplo, no se observaron diferencias entre la composición de la microbiota entre niños autistas y sin alteraciones neurológicas. La depresión es otro trastorno psiquiátrico que se ha ligado a alteraciones en la microbiota. Se ha observado que en ratones la conducta puede ser modificada luego de la restauración de una microbiota normal. La presencia de LPS en la sangre genera una respuesta inflamatoria e inmunológica, y la inflamación se ha postulado como un factor causal de la depresión. En estudios clínicos, se ha determinado que en pacientes con depresión existe una mayor expresión de *Alistipes*. En otro trabajo, se correlacionó su sobreexpresión con la gravedad de los síntomas depresivos (Tabla 1).

### Potencial terapéutico

Existen diferentes maneras a través de las cuales se puede influir sobre la microbiota para generar un efecto terapéutico. La primera de ellas es la administración de antibióticos, que modifica de manera significativa la composición de la microbiota y se ha utilizado con buenos resultados en trastornos inflamatorios, tales como el síndrome del intestino irritable y la enfermedad intestinal inflamatoria. Con respecto a su impacto neurológico, se han

llevado a cabo investigaciones que evaluaron su efecto sobre el estado cognitivo, social y emocional en ratones, que comprobaron que la reducción de la diversidad de la microbiota redujo la ansiedad, incrementó el déficit cognitivo y modificó la expresión de hormonas cerebrales. En humanos, se ha probado que el tratamiento con minociclina puede ser beneficioso para la depresión. En otro estudio en niños con TEA, el uso de vancomicina se asoció a una mejoría en pruebas de comportamiento. De esta manera, se podría especular que el tratamiento con antibióticos, modulando la microbiota, podría tener efecto sobre los síntomas de los trastornos psiquiátricos. Otra forma mediante la cual puede modificarse la microbiota es con el uso de probióticos. Se

trata de bacterias que luego de su ingestión conferirían beneficios no específicos sobre la salud. A través de la modulación de la respuesta inmune, y de un efecto protector sobre la barrera intestinal, podrían incidir en los trastornos psiquiátricos. En un modelo con animales, el uso de probióticos logró modular la expresión del ácido gamma-aminobutírico, reduciendo la actividad del hipocampo, la amígdala y el *locus ceruleus*, con una mayor activación de la corteza cerebral. Con otras combinaciones de probióticos, se ha logrado un efecto ansiolítico en ratones. En estudios clínicos, por el otro lado, sólo se han logrado resultados poco favorables. En algunos estudios pequeños se ha detectado que los probióticos reducen el estrés y mejoran la fatiga crónica.

Finalmente, otra manera de modificar la microbiota es a través del trasplante fecal. Este tratamiento ha demostrado ser beneficioso en el caso de colitis pseudomembranosa. Sólo se ha intentado en dos niños con autismo, en los cuales se logró una reducción de sus síntomas.

### Conclusión

En los años recientes se han llevado a cabo estudios que demuestran la participación de la microbiota en la homeostasis del intestino, y la función de su alteración en enfermedades tanto intestinales como extraintestinales. Además, las alteraciones de la microbiota pueden jugar un papel en el autismo y los trastornos del estado de ánimo. El tratamiento específico se ha estudiado poco, pero con resultados prometedores.