

Obstrucción funcional de la unión esofagogastrica inducida por opiáceos



Opioid-induced functional esophagogastric junction obstruction

Los efectos secundarios de los opiáceos en el sistema gastrointestinal han sido ampliamente reconocidos en la literatura. Ejercen su acción sobre el sistema nervioso entérico, a través de los receptores localizados en los plexos mientérico de Auerbach y submucoso de Meissner, que se distribuyen a lo largo del sistema intestinal. Estos receptores (denominados μ , δ y κ) median los efectos producidos en el sistema gastrointestinal humano^{1,2}.

El principal efecto adverso estudiado de los opiáceos a nivel gastrointestinal ha sido la disfunción intestinal en forma de estreñimiento, debido a la mayor comprensión de la fisiología de los receptores opioides a nivel del colon³. Sin embargo, el efecto sobre la motilidad esofágica ha sido poco evaluado. Existen pocos estudios clínicos, y la mayoría son retrospectivos. Estos estudios sugieren que el uso crónico de opiáceos conlleva a una disfunción en la motilidad esofágica.

Presentamos el caso de una mujer de 62 años con historia de dolor crónico por lumbalgia, en tratamiento con parches transdérmicos de buprenorfina 30 mg (52,5 μ g/h) cada 72 h desde hacía 8 meses, que fue remitida a la unidad de pruebas funcionales digestivas por disfagia. La disfagia era diaria, y predominantemente a líquidos, que interfería en su vida diaria (grado 2 de Vantrappen et al.⁴). Otros síntomas asociados fueron la regurgitación y el dolor torácico, y en menor medida la presencia de pirosis. Se realizó un esofagograma con bario que fue normal y una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias que también resultó normal. Se continuó el estudio con la realización de una manometría de alta resolución (MAR) y una pH-metría con impedanciometría. La manometría fue realizada tras un periodo de ayuno de 8 h, en posición de supino, usando un equipo con catéteres perfundidos (Medical Measurement System [MMS], Enschede, Países Bajos), en función del protocolo de nuestra unidad⁵. El diagnóstico manométrico se estableció en función de los criterios de la clasificación de Chicago versión 3.0 de los trastornos motores esofágicos⁶.

El estudio con manometría de alta resolución mostró una relajación patológica del esfínter esofágico inferior (EEI), determinada mediante una presión de relajación integrada a los 4 s (PRI-4s) de 12,5 mmHg, y un aumento de la presión basal del EEI con un valor de 40 mmHg. En función de la clasificación de Chicago se estableció el diagnóstico de obstrucción funcional de la unión esofagogastrica (UEG). El estudio de pH-metría e impedanciometría resultó normal y descartó una enfermedad por reflujo. Ante los hallazgos de la manometría se solicitó una tomografía computarizada (TC) de la región cervicotorácica, para descartar una enfermedad orgánica subyacente. La TC resultó normal.

Ante los síntomas de la paciente, se inició tratamiento farmacológico con calcioantagonistas. La paciente tuvo una escasa mejoría de los síntomas, y la disfagia persistía. Se decidió realizar una sesión de dilatación neumática por la gravedad de la disfagia. Sin embargo, la paciente se negó. Se revisó la historia clínica y, dado que no había ninguna condición previa que explicara la disfagia y la instauración del tratamiento con opiáceos precedió al inicio de la sintomatología, se decidió suspender el tratamiento analgésico con parches transdérmicos de buprenorfina. Al mes de la retirada de los opiáceos se realizó una nueva evaluación clínica y manométrica. La MAR demostró relajación normal del EEI con un PRI-4s de 1,4 mmHg y un descenso de la presión basal del EEI de 40 mmHg a 29 mmHg atendiendo a la clasificación de Chicago (tabla 1 y fig. 1). Desde el punto de vista clínico, la paciente presentó una mejoría importante con síntomas ocasionales (grado 1 de Vantrappen et al.).

El efecto de los opiáceos sobre la motilidad esofágica ha sido poco estudiado (tabla 2). Estudios experimentales en sujetos sanos han demostrado un incremento de la presión basal del EEI con relajación incompleta al administrar opiáceos^{7,8}. Kraichely et al. confirmaron en práctica clínica, en un estudio retrospectivo de 15 pacientes con disfagia y consumo de opiáceos, una alteración de la motilidad esofágica en forma de relajación incompleta del EEI, y elevación de la presión basal del EEI determinada mediante MAR⁹. Recientemente, un estudio retrospectivo de 121 pacientes en tratamiento crónico con opiáceos sugiere que los trastornos motores esofágicos con relajación patológica del EEI, como la obstrucción funcional de la UEG y la acalasia tipo III, son más frecuentes en pacientes

Tabla 1 Registro de los datos de la manometría de alta resolución durante el tratamiento con opiáceos y tras la retirada de los opiáceos

Datos manometría	PRI-4s ^a (mmHg)	Presión basal EEI (mmHg)	ICD (mmHg.sg.cm)	Aperistalsis esofágica	Diagnóstico Chicago v.3.0
Con opiáceos	12,5	40	3.348	No	Obstrucción funcional de la UEG
Tras retirada de opiáceos	1,40	29	3.200	No	Función esofágica normal

EEI: esfínter esofágico inferior; ICD: integral de la contractilidad distal; PRI-4s: presión de relajación integrada a los 4 s; UEG: unión esofagogastrica.

^a PRI-4s patológico > 6,5 mmHg⁵.

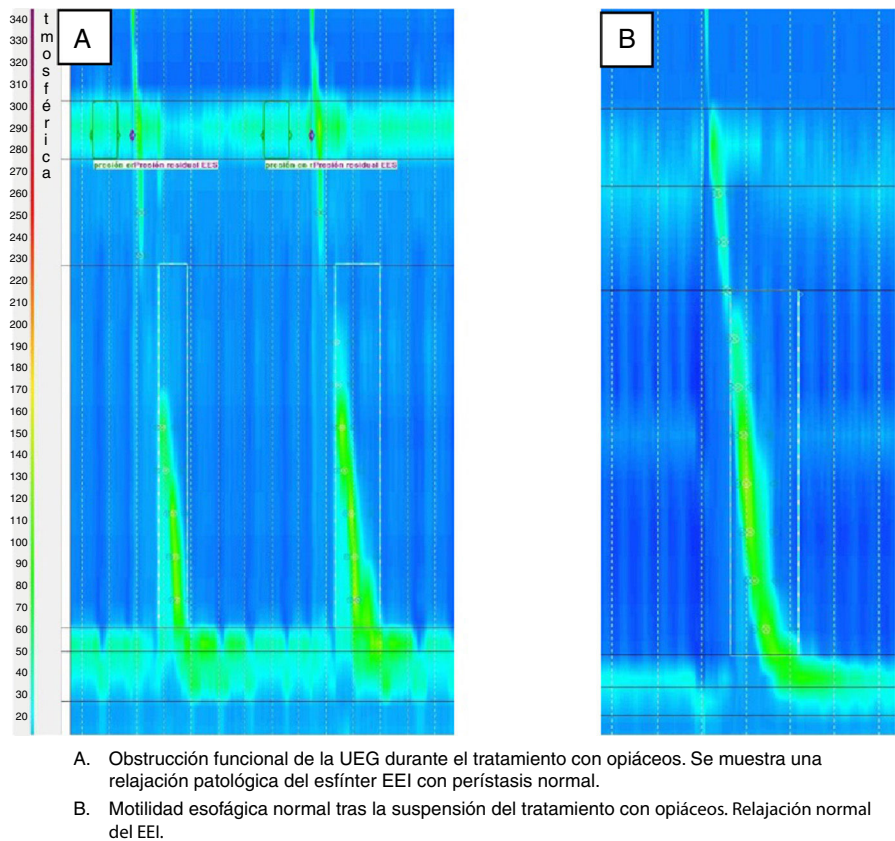


Figura 1 Manometría de alta resolución durante el tratamiento con opiáceos y tras la suspensión.

Tabla 2 Diferentes estudios que abordan el efecto de los opiáceos sobre la motilidad esofágica					
Estudio	Año	Sujetos	Tipo de estudio	Intervención	Resultados
Dowlatshahi et al. ⁷	1985	15 sanos	Experimental	Morfina 0,2 mg/kg iv en 10 sujetos	Aumento de la presión del EEI + relajación incompleta del EEI
Penagini et al. ⁸	1996	8 sanos	Experimental	Morfina 80 µg/kg iv	Disminución de la relajación del EEI
Kraichely et al. ⁹	2010	15 pacientes bajo tratamiento con opiáceo	Retrospectivo	Tratamiento crónico con opiáceos	Presión basal del EEI elevada. Relajación incompleta del EEI
González et al. ¹¹	2015	5 pacientes bajo tratamiento con opiáceo	Prospectivo. Serie de casos	Tratamiento crónico con opiáceos	Relajación patológica del EEI + aumento de la presión basal del EEI. Acalasia tipo III y obstrucción funcional de la UEG según criterios de Chicago
Ratuaply et al. ¹⁰	2015	121 pacientes bajo tratamiento con opiáceos	Retrospectivo	Tratamiento crónico con opiáceos	Relajación patológica del EEI + aumento de la presión basal del EEI. Acalasia tipo III + obstrucción funcional de la UEG son más frecuentes en pacientes en tratamiento con opiáceos

EEI: esfínter esofágico inferior; iv: vía intravenosa; UEG: unión esofagogástrica.

bajo tratamiento crónico con opiáceos. Esta alteración de la motilidad esofágica ha sido denominada: disfunción esofágica inducida por opiáceos (OIED, por sus siglas en inglés)¹⁰. Por otro lado, se sugiere que la suspensión del tratamiento con opiáceos revierte la alteración motora del esófago.

El mecanismo de estos efectos no está claro. Se ha sugerido la implicación de la vía del óxido nítrico como causa subyacente en los efectos derivados de los opiáceos en la motilidad del esófago⁹.

Considerando nuestro caso y de la revisión de la literatura, se puede concluir que el uso crónico de opiáceos podría inducir trastornos de la motilidad esofágica, fundamentalmente trastornos motores que cursan con relajación patológica del esfínter esofágico inferior e hipertonía del mismo, similares a una acalasia u obstrucción funcional de la UEG. Por tanto, se debe de tener en cuenta a estos fármacos en el diagnóstico diferencial de los trastornos motores esofágicos y, por otro lado, tener precaución en la interpretación de una manometría esofágica en pacientes en tratamiento con opiáceos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16 Suppl 2:S17–28.
2. Sternini C, Patierno S, Selmer IS, Kirchgessner A. The opioid system in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16 Suppl 2:S3–16.
3. Camilleri M. Opioid-induced constipation: Challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:835–42.
4. Vantrappen G, Hellemans J, Deloof W, Valembos P, Vandembroucke J. Treatment of achalasia with pneumatic dilatations. *Gut.* 1971;12:268–75.
5. Ortiz V, Poppele G, Alonso N, Castellano C, Garrigues V. Evaluation of esophagogastric junction relaxation by 4-second Integrated Relaxation Pressure in achalasia using High Resolution Manometry with water-perfused catheters. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1551–6.
6. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v.3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:160–74.
7. Dowlatshahi K, Evander A, Walther B, Skinner DB. Influence of morphine on the distal oesophagus and the lower oesophageal sphincter—a manometric study. *Gut.* 1985;26:802–6.
8. Penagini R, Picone A, Bianchi PA. Effect of morphine and naloxone on motor response of the human esophagus to swallowing and distension. *Am J Physiol.* 1996;271:G675–80.
9. Kraichely R, Arora AS, Murray JA. Opiate-induced oesophageal dysmotility. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:601–6.
10. Ratnaparkhi SK, Crowell MD, DiBaise JK, Vela MF, Ramirez FC, Burdick GE, et al. Opioid-induced esophageal dysfunction (OIED) in patients on chronic opioids. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:979–84.
11. González ES, Bellver VO, Jaime FC, Cortés JA, Gil VG. Opioid-induced lower esophageal sphincter dysfunction. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;2:618–20.

Esteban Sáez-González^{a,*}, Francia Carolina Díaz-Jaime^a, Natalia García-Morales^a, Julia Herreras-López^{a,b}, Vicente Ortiz^a, Juan Ortuño^a y Vicente Garrigues^{a,b}

^a Unidad de Pruebas Funcionales Digestivas, Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Facultad de Medicina, Universitat de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saez_estgon@gva.es (E. Sáez-González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.12.014>
0210-5705/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Tibolone-induced acute hepatitis: Well-known drug, little-known complication



Hepatitis Aguda por Tibolona: Medicamento Común, Alerta Incomún

With an increase of prescription medication and herbal supplemental use, drug induced liver injury (DILI) has become progressively a more important entity when considering acute hepatitis aetiology. The unpredictable fashion and low frequency of idiosyncratic DILI, along with the highly variable clinical scenarios it can assume, turns DILI into an under-recognised event. Therefore, clinical suspicion, thorough medical history and many a time confirmatory histology remain the most relevant clues for diagnosis and imputability.

Tibolone is a synthetic oestrogen commonly used to minimize menopause symptoms. It is usually well tolerated and liver toxicity has been previously reported only in three occasions.^{1–3} The authors report a case of tibolone acute hepatitis with cytolytic pattern.

A 45-year-old female was referred to the Hepatology Clinic because of abnormal liver function tests. She was asymptomatic and denied fever, rash, anorexia or malaise. The physical examination was unremarkable: no jaundice, no scratch lesions, liver and spleen were not palpable. She had no history of alcohol intake and denied over the counter use of drugs or herbal products. She also denied extramarital sexual contacts and recent travels abroad.

In her medical history, she pointed out that due to menopausal symptoms, she had been prescribed, 6 months earlier, with tibolone 2.5 mg, which she has been taking regularly. Just before starting, she had a complete blood count and liver function tests with normal profile. She presented now