



■ Trastornos funcionales

## Dispepsia funcional

Marina A. González-Martínez

Médico adscrito al Departamento de Endoscopia, Laboratorio de Motilidad, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS.

La dispepsia funcional (DF) se define como la presencia de síntomas que se originan en la región gastroduodenal en ausencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que pueda explicarlos.<sup>1</sup>

■ Subgrupos de dispepsia funcional

La DF es un trastorno heterogéneo, con múltiples mecanismos fisiopatológicos. El comité de Roma III propuso una nueva clasificación con dos subgrupos (el síndrome de estrés posprandial [SEP] y el síndrome de dolor epigástrico [SDE]) en un esfuerzo por crear grupos homogéneos con mecanismos y datos clínicos similares. Sin embargo, el beneficio de esta clasificación no se ha establecido. Se presentaron varios trabajos para investigar la utilidad de esta clasificación. En la práctica clínica es un problema común distinguir los subgrupos de Roma III. Un trabajo investigó el grado de sobreposición de los síntomas entre SEP y SDE.<sup>2</sup> Se estudió a sujetos con síntomas del tracto digestivo superior por al menos dos días por semana en el mes anterior a su inclusión y contestaron un cuestionario de 19 síntomas y el cuestionario validado RDQ. Se obtuvieron endoscopia y pH-metría de 48 h para diagnosticar enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). De 153 pacientes con DF, 73% tenía criterios de SEP, 65% de SDE y 49% de ambos. El 30% de los individuos con DF notificó uno a cinco síntomas, 42% de seis a 10 y 28% de 11 a 19. Los autores concluyeron que en una población no seleccionada la mayoría de los enfermos con SEP también tiene SDE y viceversa, lo que sugiere que no pueden distinguirse en términos clínicos.

Otro trabajo analizó si los subgrupos (SDE y SEP) difieren en datos clínicos, factores psicopatológicos y fisiología gástrica. Se eligió a 147 pacientes de un estudio multicéntrico de tratamiento con antidepresivos. Se diagnosticó DF (Roma II), se aplicó un cuestionario de *Bowel Disease* (BDQ), perfiles psicológicos y pruebas de función gástrica. De los 147 enfermos, 21% tenía SEP, 13% SDE y 50% ambos. Los pacientes con sobreposición tuvieron más síntomas somáticos y menor volumen tolerado en la prueba de carga nutricional. Se estableció que la mitad de los sujetos mostraba sobreposición, sin detectar diferencias entre los subgrupos, por lo que esta clasificación no parece identificar grupos diferentes de pacientes.<sup>3</sup>

Los ensayos clínicos en DF se basan en los criterios de Roma III y requieren la exclusión de pacientes con ERGE. El grupo del Dr. Vakil<sup>4</sup> pretendió determinar la sobreposición entre DF y ERGE en una población no seleccionada de atención primaria. Se analizó a 336 enfermos con síntomas frecuentes del tubo digestivo alto. Se realizó un cuestionario de 19 síntomas, endoscopia y pH-metría de 48 h. Entre los 153 pacientes con DF y 181 con ERGE, 30% y 35%, respectivamente, informaron uno a cinco síntomas, 42% y 45% de seis a 10 y 28% y 21% de 11 a 19 síntomas. La sobreposición de síntomas más frecuente fue distensión, eructos y dolor epigástrico. Los autores concluyeron que los criterios de Roma III para DF no distinguen en forma confiable entre DF y ERGE. La frecuente sobreposición entre ambas afecciones requiere nuevas medidas para diseñar los ensayos clínicos.

## ■ Patogenia

La patogenia de la DF es multifactorial e incluye una posible relación entre la presencia de eosinófilos en la mucosa duodenal. La presencia de inflamación duodenal leve podría alterar la sensibilidad y motilidad en un subgrupo de enfermos con SEP. Se analizó si un aumento del número de eosinófilos en el antro, bulbo duodenal y segunda porción del duodeno podría relacionarse con SEP.<sup>5</sup> Se estudió a 50 pacientes con criterios de Roma III y las biopsias se compararon con las del grupo control. El promedio de la cuenta de eosinófilos de los tres segmentos analizados fue significativamente mayor en el grupo de enfermos comparado con los sanos. Los autores sugieren que la eosinofilia duodenal puede vincularse con los síntomas de dispepsia.

## ■ Tratamiento

Las opciones terapéuticas en la DF son muy limitadas. Se presentaron varios trabajos sobre acotiamida, un nuevo procinético que aumenta el vaciamiento gástrico y favorece la acomodación gástrica. Algunas publicaciones han mostrado que este fármaco mejora los síntomas relacionados con la ingesta en pacientes con DF. Se presentó un trabajo para verificar la eficacia y seguridad de la acotiamida en un ensayo fase III en individuos con DF. Se incluyó a pacientes con DF (Roma III), estudio multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, con una semana de observación y cuatro semanas de tratamiento. Se evaluaron los síntomas y la calidad de vida con el índice de dispepsia de Nepean. Se registró la eficacia terapéutica global. Un total de 897 pacientes se aleatorizó para acotiamida ( $n = 452$ ) o placebo ( $n = 445$ ). La eficacia terapéutica global fue de 52.2% contra 34.8%. El efecto adverso más prevalente fue aumento de la prolactina pero sin diferencia entre los grupos. Los investigadores concluyeron que la acotiamida es el primer fármaco en demostrar eficacia en pacientes con DF de acuerdo con los criterios de Roma III.<sup>6</sup>

El grupo del Dr. Tack estudió a 289 pacientes europeos con DF según Roma III que se trataron con acotiamida o placebo dos veces al día por 12 semanas. Se eligió a individuos con plenitud o saciedad temprana como síntomas predominantes. La eficacia se evaluó a la semana 12 con una respuesta global y un puntaje de síntomas. Se

encontró mejoría en los síntomas de SEP en el grupo tratado con acotiamida.<sup>7</sup>

Un trabajo japonés investigó la eficacia de la acotiamida para mejorar la calidad de vida en la DF. Se incluyeron a pacientes con DF (Roma III), en un estudio multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, con una semana de observación y cuatro semanas de tratamiento. Se evaluaron los síntomas y la calidad de vida con la forma corta, el índice de dispepsia de Nepean (SF-NDI) en forma basal y al final del tratamiento y la eficacia terapéutica total (ETT). Se analizaron los cambios entre el estado basal y el final de tratamiento. Los resultados encontraron que los cambios fueron significativamente mayores para el grupo de acotiamida y además se observó una correlación entre los cambios en SF-NDI y ETT. Con base en esto, los autores concluyeron que la acotiamida es superior al placebo para mejorar la calidad de vida en todos los dominios en pacientes con DF.<sup>8</sup>

Otros estudio evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo de la acotiamida.<sup>9</sup> Los investigadores eligieron a los enfermos con síntomas de moderados a graves durante dos o más días por semana para seguimiento. Se administró acotiamida (100 mg), dos veces al día por más de 48 semanas. La eficacia terapéutica total (ETT) se determinó cada semana. Se incluyó en el análisis a 405 pacientes y el 73.2% presentó mejoría en la ETT. Los investigadores concluyeron que la acotiamida es un fármaco seguro y efectivo a largo plazo.

Se ha recomendado el uso de los antidepresivos en pacientes con DF que no responden a inhibidores de la bomba y los procinéticos. Sin embargo, hay pocos datos que apoyen su utilidad en este grupo de enfermos. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de bajas dosis de imipramina en el tratamiento de pacientes con DF refractaria.<sup>10</sup> Se incluyó en forma prospectiva a individuos consecutivos con DF (Roma II) sin respuesta adecuada al esomeprazol y la domperidona. Se realizaron endoscopia y ultrasonido abdominal y se aplicaron un cuestionario de síntomas y la evaluación psicológica. Cada paciente recibió imipramina (50 mg) por 12 semanas o placebo. Se realizó un seguimiento a las cuatro, ocho, 12 y 16 semanas. Participó un total de 107 sujetos. En el análisis por protocolo, el grupo con imipramina tuvo menos falla al tratamiento (22.5%) que el grupo placebo (46.2%), por lo que los autores concluyeron que las dosis bajas de imipramina son efectivas en la DF refractaria.

## ■ Conclusiones

Los trabajos presentados en la *Digestive Disease Week* (DDW) de este año presentan varias aportaciones:

1. En pacientes con DF hay una gran sobreposición entre SEP y SDE, por lo que esta clasificación no parece identificar a grupos diferentes de pacientes.
2. Se demostró la eficacia de la acotiamida en pacientes con DF de acuerdo con los criterios de Roma III. La acotiamida mejora la calidad de vida y es al parecer útil a largo plazo en estos enfermos.
3. La imipramina a bajas dosis es efectiva en pacientes con DF refractaria.

## Referencias

1. Talley N, Stanghellini V, Camillieri M, et al. **Functional gastroduodenal disorders**. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
2. Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. **ROME III functional dyspepsia (FD) criteria: poor discrimination between postprandial distress syndrome (PDS) and epigastric pain syndrome (EPS)**. Sesión de trabajos libres AGA Reserch Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago IL. 103.
3. Choung RS, Herrick LM, Locke GR, et al. **In functional dyspepsia are postprandial distress syndrome and epigastric pain syndrome different?** Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Tul 1372.
4. Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. **Rome III Functional Dyspepsia Criteria: substantial symptom overlap with GERD questions their validity**. Sesión de trabajos libres AGA Reserch Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago IL. 112.
5. Pignataro S, Campitelli E, Barcia T, et al. **Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: a case control study in a South American country**. Sesión de trabajos libres AGA Reserch Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago IL. 1034.
6. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. **Efficacy and safety of acotiamide (Z-338) administered orally for 4-weeks in patients with functional dyspepsia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial in Japan**. Sesión de trabajos libres AGA Reserch Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago IL. 122.
7. Tack J, Stanghellini V, Hotmann G, et al. **Efficacy and safety study of acotiamide (Z-338) in European patients with functional dyspepsia**. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Tu 1359.
8. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. **Acotiamide (Z-338) significantly improves health-related quality of life and subjects global assessment overall treatment in patients with functional dyspepsia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial in Japan**. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Tu 1350.
9. Matsueda K, Hongo M, Ushijima S, et al. **A long-term study of acotiamida in patients with functional dyspepsia: results from an open-labeled phase III trial in Japan on safety and efficacy**. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Tul 1358.
10. Wu JC, Cheong PK, Chan Y, et al. **A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low dose imipramine for treatment of refractory functional dyspepsia (FD)**. Sesión de trabajos libres AGA Topic Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago IL. 216.