



## NEUROGASTROENTEROLOGÍA Y MOTILIDAD

# Dispepsia y gastroparesia

R. Carmona-Sánchez

Unidad de Medicina Ambulatoria Christus Muguerza, San Luis Potosí

Recibido el 22 de mayo de 2017; aceptado el 13 de junio de 2017

La dispepsia es un complejo sintomático que ocurre con elevada frecuencia en la población general y se define como la presencia de malestares crónicos y recurrentes en el epigastrio. Su traslape con la gastroparesia (GP) es un problema práctico difícil de resolver en algunos casos.<sup>1</sup> En las siguientes líneas describiré algunos trabajos destacados sobre la dispepsia funcional (DF) y la GP que fueron presentados en la DDW 2017.

**Criterios diagnósticos.** Ha pasado 1 año desde la presentación de los criterios de Roma IV y comienzan a aparecer trabajos que exploran su impacto en la DF. Roma IV conservó los subgrupos de síndrome de malestar posprandial (PDS) y síndrome de dolor epigástrico (EPS), pero aceptó la presencia de síntomas posprandiales como dolor o ardor en epigastrio, distensión, eructos y náuseas dentro del PDS. En un estudio multicéntrico, 137 pacientes con DF fueron categorizados de acuerdo con Roma III; se encontraron 31% con PDS, 7% con EPS y 62% con traslape PDS-EPS. Utilizando los criterios de Roma IV, 69% se clasificó con PDS, 7% con EPS y solo 25% con traslape PDS-EPS. Con la implementación de los nuevos criterios diagnósticos, el grupo más numeroso es el de PDS y la superposición PDS-EPS se ve reducida notablemente.<sup>2</sup> El mismo grupo de investigadores añadió al cuestionario de Roma IV algunas preguntas que exploran la inducción o exacerbación de los malestares digestivos con

los alimentos, encontrando que la implementación de estas preguntas reduce el traslape entre PDS-EPS e identifica subgrupos con un perfil más homogéneo.<sup>3</sup>

**Inflamación y permeabilidad.** La permeabilidad de la mucosa duodenal y la infiltración por células inflamatorias son parte de la fisiopatología de la DF. Con el fin de evaluar la infiltración duodenal por eosinófilos y mastocitos, la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y los genes asociados con uniones estrechas en pacientes con DF, un grupo de investigadores comparó las biopsias duodenales de 30 pacientes con DF (Roma II) y 27 sujetos asintomáticos sin lesiones estructurales. Además de detectar eosinófilos y mastocitos por inmunohistoquímica, la expresión de ocludina, zonula occludens 1 y claudina 1-4 se evaluó con PCR. La cuenta de eosinófilos fue mayor en sujetos con DF (20.7 vs. 17.0,  $p < 0.05$ ) y el número de mastocitos tendió a incrementarse en pacientes comparados con controles (20.0 vs. 18.3,  $p = 0.06$ ). La infección por Hp no se asoció con la infiltración celular y la expresión de ocludina, zonula occludens 1 y claudina 1, 2 y 4 no difirió entre los grupos, pero la expresión de claudina 3 se incrementó 1.2 veces en sujetos con DF ( $p < 0.05$ ). Así, la infiltración duodenal por eosinófilos y la expresión del RNAm de claudina aumentaron en pacientes con DF.<sup>4</sup> En otro trabajo se determinó la prevalencia de eosinofilia duodenal y su asociación con síntomas en 166 pacientes con dispepsia. La

Correspondencia de Autor: Arista 931, consultorio 5, 1er. piso, Col. Tequisquiapan, San Luis Potosí, S. L. P., México. C. P. 78500. Teléfono: (444) 813-0311. Correo electrónico: rcarmonas1@prodigy.net.mx (R. Carmona-Sánchez)

eosinofilia se encontró en 13.6% con DF vs. 5.6% sin DF ( $p = 0.09$ ) y se asoció de forma significativa con saciedad temprana (OR 3.94,  $p = 0.019$ ) y de manera inversa con edad avanzada (OR 0.95,  $p = 0.05$ ).<sup>5</sup>

La superposición de DF y GP es bien conocida y es posible que la eosinofilia duodenal sea un hecho compartido entre ambas entidades. Un grupo de investigadores comparó las biopsias obtenidas del duodeno de 12 enfermos con GP confirmada con vaciamiento gástrico y 11 sujetos sin GP. Luego de excluir todas las posibles causas de eosinofilia, se observó un incremento significativo de estas células en los enfermos con GP (16.6/HPF vs. 8.8/HPF,  $p = 0.03$ ), lo que replantea la posibilidad de que GP y DF sean parte de un espectro clínico.<sup>6</sup>

Hasta ahora la medición objetiva de la permeabilidad ha sido difícil, por lo que un grupo de investigadores japoneses diseñó una sonda para uso endoscópico que permite medir la permeabilidad como una medida inversa a la impedancia. Este método se comparó en 21 pacientes con DF (Roma III) y 23 sujetos sanos, encontrando que la permeabilidad fue significativamente mayor en sujetos con DF, sin identificar efecto alguno de factores asociados como género, edad, tratamiento previo, etc. Este método simple de aplicación endoscópica podría tener utilidad práctica en el futuro.<sup>7</sup>

El papel potencial de las sales biliares en la alteración de la integridad de la mucosa duodenal fue investigado en un estudio de casos y controles en el que se colectaron biopsias de la mucosa duodenal y muestras de líquido intestinal para medir la expresión de los receptores de ácidos biliares y la concentración de las sales biliares; se encontró que los pacientes con DF tiene un aumento de la expresión de un receptor de ácidos biliares (VDR) y menores concentraciones lumbales de los ácidos glicocólico y glicoquenodesoxicólico, lo que permite que las sales biliares hidrofóbicas y citotóxicas contribuyan al deterioro de la barrera.<sup>8</sup>

**Dieta.** La mayor parte de los enfermos con DF relacionan sus malestares con la dieta. Se presentó una revisión sistemática para evaluar el efecto de la dieta en los síntomas dispépticos que identificó 6,451 estudios de los cuales se incluyeron 16 por su calidad. Se observó que los alimentos que contienen trigo indujeron síntomas en seis estudios, la dieta libre de gluten redujo los síntomas en 92% de los pacientes de un estudio y logró disminuir cinco diferentes síntomas dispépticos en otro ( $p < 0.001$ ), mientras que los alimentos altos en grasa se asociaron con dispepsia en tres estudios. Los alimentos específicos que indujeron síntomas fueron altos en productos químicos naturales, altos en FOD-MAP o altos en trigo/gluten. La cafeína se relacionó con FD en cuatro estudios y la asociación con el alcohol fue incierta. Ningún estudio evaluó la histología duodenal en respuesta a la dieta.<sup>9</sup> Un estudio de casos ( $n = 101$ ) y controles ( $n = 30$ ) investigó la posible asociación entre el consumo de gluten, la generación de síntomas, la infiltración por linfocitos intraepiteliales (LIE) y la expresión de proteínas de las uniones estrechas en biopsias duodenales en paciente con DF. Los pacientes con DF consumieron con mayor frecuencia una dieta rica en gluten y el consumo promedio de gluten fue mayor en comparación con los controles, lo que se correlacionó con la frecuencia e intensidad de la saciedad temprana. La infiltración duodenal por LIE fue significativamente mayor y la expresión de claudina 1 fue menor en los pacientes con DF. Estos hallazgos apoyan una relación positiva entre

consumo de gluten, desarrollo de síntomas, activación inmune y ruptura de la barrera intestinal en DF.<sup>10</sup>

**Tratamiento de la DF.** La utilidad del aceite de alcaravea (*caraway oil*, *carum carvi*) con mentol (COLM) para el control a corto plazo de la DF fue evaluada en 100 pacientes con DF (Roma III) con síntomas activos, que fueron sorteados para recibir dos veces al día COLM vs. placebo adicionados al tratamiento habitual para la dispepsia. En las primeras 24 horas de tratamiento, el grupo de COLM demostró reducción significativa de PDS ( $p = 0.03$ ) y mejoría del EPS ( $p = 0.07$ ). Analizados por subcategoría, tanto los pacientes con PDS como los sujetos con EPS que recibieron COLM tuvieron reducción significativa de los síntomas de malestar y dolor en las primeras 24 horas.<sup>11</sup> Otro estudio evaluó el efecto del COLM tras 4 meses de tratamiento en 34 pacientes con PDS y 39 con EPS que fueron sorteados para recibir COLM o placebo dos veces al día por 28 días adicionado a su tratamiento habitual para la dispepsia. Al final del tratamiento, 78% de los pacientes con PDS y 72% con EPS que recibieron COLM informaron “mucho” o “mucho mayor” alivio en las escalas de reducción global de síntomas en comparación con 50% ( $p = 0.09$ ) y 40% ( $p = 0.046$ ), respectivamente, de los grupos control.<sup>12</sup>

El rikkunshito (RKT) es un producto herbolario japonés que ha demostrado efectos benéficos en la DF: estimula el vaciamiento gástrico, regula la secreción de ghrelina y mejora la hipersensibilidad gástrica inducida por estrés. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparativo en el que 128 pacientes con DF fueron sorteados para recibir 7.5 g de RKT vs. placebo por 8 semanas, demostró que el RKT mejoró todos los síntomas de forma significativa, en especial la plenitud, la saciedad temprana, la distensión y la ansiedad.<sup>13</sup> Otro producto herbolario chino, el Zhizhu Kuanzhong (ZZKZ), se sometió a evaluación en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado y comparativo con placebo que incluyó a 392 con PDS. Luego de 4 semanas de tratamiento, la proporción de respondedores fue de 54.7% con ZZKZ vs. 38.8% con placebo y la mejoría fue más notable en la saciedad temprana.<sup>14</sup>

**Gastroparesia y obesidad.** Tradicionalmente la GP se ha asociado con pérdida de peso, pero algunos enfermos con este trastorno son obesos. Un estudio demostró que la obesidad se observa en 26% de los pacientes con GP idiopática y que los síntomas no impiden la ganancia continua de peso, posiblemente por su naturaleza insidiosa.<sup>15</sup>

**Estimulación eléctrica gástrica (EEG).** La eficacia a largo plazo de la EEG fue evaluada en 202 pacientes con marcapasos permanente de al menos 12 meses de duración, de acuerdo con la causa del trastorno motor. Los enfermos con GP posquirúrgica parecen beneficiarse del procedimiento, pero la mejoría no es tan robusta como en la GP diabética e idiopática. También queda claro que la mejoría con el dispositivo temporal es mayor que con el permanente.<sup>16</sup> Otro estudio en el que se siguió a 54 pacientes con marcapasos permanente de al menos 5 años de duración demostró una reducción sostenida en el uso de procinéticos similar para todas las causas de GP, de 91% inicial a 40% luego de 5 años.<sup>17</sup> Los autores recomiendan considerar la colocación temprana del estimulador eléctrico teniendo en cuenta los efectos indeseables de los procinéticos y los buenos resultados a largo plazo.

## Conclusiones

La permeabilidad intestinal y la inflamación de bajo grado se refuerzan como factores fisiopatológicos relacionados en la DF.

## Financiamiento

El autor recibió patrocinio para asistir a la DDW por parte de laboratorios Menarini. No recibió honorario alguno por la elaboración de este manuscrito.

## Conflicto de intereses

El autor es miembro del Consejo Asesor de Sanofi; ponente para Mayoly-Spindler y Sanofi; y colabora en trabajos de investigación con Laboratorios Senosiain y Asofarma.

## Referencias

- Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, y cols. Consenso mexicano sobre la dispepsia. *Rev Gastroenterol Mex* <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.01.001>.
- Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L, et al. The impact of Rome IV criteria on functional dyspepsia subgroups in secondary care. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S304.
- Carbone F, Tim Vanuytsel T, Tack JF. Analysis of postprandial symptom patterns in Rome III and Rome IV subgroups of functional dyspepsia patients. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S304.
- Taki M, Oshima T, Takimoto M, et al. Duodenal low-grade inflammation and tight junction proteins in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S167-S168.
- Jarbrink-Sehgal ME, Sparkman J, Green LK, et al. Duodenal eosinophilia is associated with early satiety among us adult patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S305.
- Ishigami H, Matsumura T, Kasamatsu S, et al. Endoscopy-guided evaluation of duodenal mucosal permeability in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S168.
- Moraveji S, Bashashati M, Alvarado B, et al. Duodenal eosinophilia and gastroparesis: Is there a link? *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S303-S304.
- Beeckmans D, Riethorst D, Farré R, et al. Association between luminal bile salt and duodenal mucosa integrity in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S167.
- Duncanson K, Burrows T, Walker MM, et al. Food and functional dyspepsia: A systematic review. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S303.
- Du L, Shen J, Dai N. Influence of gluten intake on functional dyspepsia: a case control study. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S302.
- Lacy BE, Chey WD, Cash BD, et al. A caraway oil/menthol combination improves functional dyspepsia (FD) symptoms within the first 24 hours: Results of a randomized controlled trial, which allowed usual FD treatments. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S307.
- Chey WD, Lacy BE, Cash BD, et al. Efficacy of caraway oil/L-menthol plus usual care vs placebo plus usual care, in functional dyspepsia patients with post-prandial distress (PDS) or epigastric pain (EPS) syndromes: results from a us RCT. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S307.
- Sakata Y, Tominaga K, Kusunoki H, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of the Japanese herbal medicine rikkunshito for patients with functional dyspepsia: The Dream Study. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S120-S121.
- Xiao Y, Chen M. The Efficacy of Oral Zhizhu Kuanzhong, an herbal traditional chinese medicine, in patients with postprandial distress syndrome: A multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S168-S169.
- Parkman HP, Hallinan E, Hasler WL, et al. Differences between obese and non-obese patients with idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S517-S518.
- Pontikos A, Jaafar I, Kadle N, et al. Long-term efficacy of gastric electrical stimulation for post-surgical gastroparesis. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S521-S522.
- Hameed A, Ejaz S, Shuttlesworth GA, et al. Concomitant use of prokinetic medications after gastric electrical stimulation in patients with medically refractory gastroparesis over a 5-year period. *Gastroenterology* 2017;152(suppl 5):S521.