



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



NEUROGASTROENTEROLOGÍA Y MOTILIDAD

Dispepsia

Dyspepsia

F. Esquivel-Ayanegui

Jefe del Servicio de Endoscopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva", Morelia, Mich.

La dispepsia funcional (DF) es un trastorno clínico frecuente, con incidencia y prevalencia variables según sea la población estudiada; su patogénesis, a pesar de esfuerzos recientes en investigación, aún no está bien entendida. En la actualidad, los criterios diagnósticos de ROMA III limitan la DF a dos formas de presentación predominantes: 1) síndrome de dolor epigástrico (SDE) y 2) síndrome de malestar posprandial (SMP).

En Latinoamérica hay pocos estudios epidemiológicos que informen sobre la prevalencia de esta entidad. Domínguez et al.¹ notificaron la prevalencia de dispepsia no investigada en un estudio multicéntrico realizado en 1,859 adultos sanos de 21 a 65 años de varios países (Colombia, Costa Rica, Nicaragua, Honduras, México y Chile), la mayoría de origen hispanomestizo y sólo en Ciudad Obregón (México) de predominio indígena. A todos los individuos participantes se les realizó la prueba de aliento para identificar HP y se aplicó el cuestionario de ROMA III para síntomas de dispepsia (R3DQ) validado en español, con el fin de evaluar la prevalencia de dispepsia no investigada, incluidos los subtipos de SDE y SMP. La prevalencia promedio de infección por HP fue similar en todos los países (\pm 79%), la prevalencia global de dispepsia fue de 25.1%, más frecuente en mujeres (29.5%) que en hombres (18.5%), y no se encontró asociación directa con HP o la edad. En el modelo de análisis multivariado, ajustado para edad y población, la DF tuvo relación significativa con el género femenino (OR, IC95%: 1.64, 1.30-2.08). El SMP fue el subtipo más frecuente con 16.7% (F, 20.5%; M, 12.9%). El SDE sólo se encontró en 0.3%. Este trabajo permite

concluir que la DF, definida por el R3DQ, es relativamente frecuente en diferentes países de Latinoamérica, predomina en mujeres y con subtipo de SMP. El resto de diferencias entre las poblaciones estudiadas puede deberse a aspectos ambientales y culturales, propios de cada país.

En la actualidad se investigan alteraciones fisiopatológicas o factores etiológicos que expliquen las anomalías sensitivomotoras o la presentación clínica predominante en los pacientes con DF. Pignataro et al.², en un estudio piloto, multicéntrico y observacional, evaluaron el posible incremento de mastocitos en la mucosa del antro gástrico de pacientes con DF, subtipo SMP, con base en criterios de ROMA III y sin infección por HP. Se incluyó a 53 pacientes consecutivos (F, 33; M, 20; edad, \sim 52 años), referidos a endoscopia de tubo digestivo alto (ETDA) y se compararon con el grupo control (n = 56). El recuento de mastocitos se realizó en biopsias de antro teñidas con Giemsa y la ausencia de HP se documentó con prueba de ureasa e histología. Las biopsias fueron revisadas por dos patólogos independientes en forma ciega y en caso de discrepancia (\geq 4 mastocitos), se solicitaba la intervención de un tercer revisor. En el análisis de regresión logística escalonada, los predictores para un recuento de mastocitos $>$ 6 fueron la edad $>$ 45 años, el género masculino, la ausencia de HP y la dispepsia. Excepto para la edad y la dispepsia, no se encontraron diferencias significativas en relación con el grupo control. El número limitado de pacientes con diagnóstico de un solo subtipo de DF no permite obtener resultados concluyentes, por lo que debe ampliarse la investigación para conocer a futuro si los

Autor para correspondencia: Virrey de Mendoza 1998-609, Colonia Félix Ireta, Morelia, Michoacán, México. C.P. 58070. Teléfono: (443) 340 5007.

Correo electrónico: fcoequivela@hotmail.com (F. Esquivel-Ayanegui).

mastocitos en mucosa gástrica tienen algún papel patogénico en la DF.

A la grelina se la ha referido como un posible factor en la patogenia de la DF, aunque su efecto no está bien definido. En un estudio prospectivo, Cheung et al.³ compararon la expresión plasmática de grelina acetilada (GA), basal y posprandial, en 35 mujeres con edad promedio de 45.1 años y diagnóstico de DF por criterios de ROMA III en comparación con 16 controles (mujeres sanas asintomáticas) con edad promedio de 44.7 años. La mayoría de las pacientes (85.7%) tenía el subtipo de SDE y el resto componente mixto. Después de una noche de ayuno, a todas (pacientes y controles) se les dio una bebida hipercalórica y se realizó prueba de aliento con ácido octanoico marcado con C13, para evaluar el vaciamiento gástrico. Se tomaron muestras sanguíneas seriadas para medir GA basal y posprandial a los 30, 60, 90 y 120 minutos. No se encontró diferencia en el tiempo de vaciamiento gástrico, aunque las pacientes con DF presentaron niveles basales de GA significativamente menores (DF, 123.6 ± 17.48 vs control, 186.6 ± 26.9 pg/ml; $p = 0.006$) y en todas las determinaciones posprandiales se observó el mismo efecto. Las mediciones repetidas de ANOVA mostraron correlación entre DF y el perfil de GA durante los 120 minutos ($p = 0.0004$). Si los resultados de este trabajo pueden ser reproducibles en mayor número de enfermos, podría sugerirse algún papel de la grelina en la fisiopatología de la DF, con implicaciones que tendría la modulación del sistema de GA en el tratamiento.

Estudios previos han sugerido que la inflamación de bajo grado en la mucosa duodenal puede contribuir a la presentación de síntomas en la DF. Esto podría deberse a la alteración de la barrera epitelial, originada por expresión anormal de las proteínas de adhesión célula-a-célula (PAC-C). Vanheel et al.⁴ valoraron estas alteraciones en biopsias de duodeno obtenidas por endoscopia en 12 pacientes con diagnóstico de DF por criterios de ROMA III, sin alergias, enfermedad celiaca o medicación y en 12 controles pareados por edad y género (F, 8; M, 4; edad, 28 ± 2 años). Se midió la resistencia transepitelial (RTE) *in vitro* durante 120 minutos en cuatro biopsias por individuo. Al mismo tiempo, se determinó la permeabilidad paracelular con fluorescencia isotiocianato de dextrán; los resultados se compararon mediante mediciones bidireccionales repetidas de ANOVA con corrección de Bonferroni. Los cambios en la expresión de PAC-C se determinaron por PCRq [(claudina 1-4, ocludina, *zonula ocludens* 1-3, desmocolina 2 (DSC2) y desmogleína 2 (DSG2)] y por *Western Blot* (claudina 3-4, DSC2 y DSG2). Se encontró que los pacientes con DF tienen la RTE en valores menores que los controles ($p < 0.0001$) y que la diferencia es más significativa durante los primeros 30 minutos. Además, la permeabilidad paracelular fue mayor en los pacientes con DF ($p < 0.0001$), con el mayor incremento entre los 90 y 120 minutos. Los pacientes con DF tuvieron niveles menores de RNAm en *zonula ocludens-1* ($p = 0.03$) y menor expresión de DSC2 ($p = 0.006$) y del gen de la ocludina ($p = 0.007$). Con los resultados de este trabajo se puede inferir que los pacientes con DF se caracterizan por disminución de la RTE con incremento subsecuente de la permeabilidad paracelular, cambios que pueden relacionarse con expresión anormal de varias proteínas de adhesión célula-a-célula que afectan la función de la barrera epitelial.

En los últimos años se ha señalado que la eosinofilia duodenal interviene en la fisiopatología de la DF. Aggrawal et al.⁵ realizaron un estudio prospectivo en una cohorte australiana de casos con DF y controles para caracterizar afección gastroduodenal y correlacionarla con la presentación clínica. Se incluyó a 55 pacientes (edad, 49.6 años; F, 61.8%) referidos a ETDA y se seleccionaron utilizando cuestionario de síntomas validado de ROMA III, como casos con DF ($n = 33$) o controles ($n = 22$). Se tomaron biopsias del bulbo duodenal (D1) y segunda porción de duodeno (D2); se valoró HP mediante biopsias de antro. Las biopsias se revisaron "a ciegas" por dos patólogos independientes y se obtuvieron recuentos de eosinófilos en cinco campos de alto poder. Se encontró un incremento significativo de eosinófilos en D1 en comparación con D2, tanto en pacientes con DF ($p = 0.0003$) como en controles ($p = 0.008$). El dolor epigástrico se vinculó con eosinofilia en D1 ($p = 0.03$) y D2 ($p = 0.007$) y esta última fue significativamente mayor en sujetos con saciedad temprana ($p = 0.015$). El tabaquismo también se relacionó con eosinofilia, sobre todo en D2. Los resultados de este estudio apoyan la teoría de que la eosinofilia duodenal leve en algunos subtipos de DF es real y que a futuro el papel de los eosinófilos como biomarcadores podría tener implicaciones en el diagnóstico y tratamiento.

En años recientes se ha propuesto y estudiado la etiología posinfecciosa de los trastornos funcionales digestivos. La DF posinfecciosa (DF-PI) se ha vinculado con la persistencia de agregados focales de linfocitos T, disminución de células CD4+ e incremento de macrófagos en duodeno. Bafutto et al.⁶ evalúan el número de eosinófilos gastroduodenales en pacientes con DF ($n = 36$), con DF-PI ($n = 10$) y controles asintomáticos ($n = 9$). El diagnóstico de DF se realizó con criterios de ROMA III, se excluyó a los pacientes con alergia, consumo de fármacos, tabaquismo y alcoholismo; también se excluyó a los pacientes con reflujo, síndrome de intestino irritable, enfermedad orgánica y parasitosis. Durante la ETDA, a todos se les realizaron dos biopsias de antro y dos de duodeno proximal. Las biopsias teñidas con hematoxilina-eosina y Giemsa se revisaron por dos patólogos independientes y se efectuaron recuentos de eosinófilos en cinco campos de alto poder, para luego comparar los recuentos en cada campo entre pacientes dispépticos y controles. El análisis comparativo mostró recuentos mayores de eosinófilos en DF y DF-PI en comparación con los controles ($p = 0.03$). El recuento de eosinófilos también fue mayor en DF-PI que en DF ($p = 0.003$). Los resultados sugieren que la eosinofilia duodenal puede ser un eslabón entre la DF-PI y la DF.

Desde el punto de vista de diagnóstico en la DF se presentan tres trabajos. Uno de Kudo et al.⁷, en el que se propone una prueba de vaciamiento gástrico mediante realización de ultrasonido de tiempo real después de la ingestión de 200 ml de agua en forma gradual, con evaluación posterior de distensión y vaciamiento gástrico. Lo consideran un método reproducible y sencillo, que debe estandarizarse para definir su utilidad dentro de las estrategias de diagnóstico en DF. Tucker et al.⁸ publicaron los resultados de una prueba para medición de volumen y vaciamiento gástrico en respuesta a un alimento líquido hipercalórico, al comparar la gammagrafía con un novedoso y sofisticado procedimiento de imagen por resonancia magnética (IRM) en pacientes con DF; así hallaron que existe respuesta anormal en vaciamiento gástrico y alteraciones de acomodación en pacientes

dispépticos, las mismas que se correlacionan con los síntomas posprandiales en el subtipo de SMP. En el último estudio, Parker⁹ et al. propusieron un protocolo para la estandarización y validación del procedimiento de medición de volumen y vaciamiento gástrico mediante IRM posterior a alimento líquido ya validado para el estudio de pacientes con DF, y lo consideraron factible para uso clínico.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de interés

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Domínguez R, Morgan DR, Sexton R, et al. ROME III criteria-based prevalence of dyspepsia symptoms in general populations in six countries in Latin America (SWOG Trial S0701). Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Su1618.
2. Pignataro SB, Barcia T, Campitelli EH, et al. Mast cells in the gastric antrum, its relation with functional. a multicenter study in a South-American country. Sesión de carteles presentada en DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Su1620.
3. Cheung CK, Lee Y, Chan Y, et al. Decreased basal and postprandial plasma acylated ghrelin in female patients with functional dyspepsia (DF). Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. A-974.
4. Vanheel H, Martinez C, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal integrity and altered expression of cell-to-cell adhesion proteins in functional dyspepsia patients. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. A-979.
5. Aggarwal K, Walker MM, Shim L, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia (FD): confirmation of a positive biomarker association for FD in an Australian cohort. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. A-975.
6. Bafutto M, Oliveira EC, Bafutto AA, et al. Duodenal eosinophilia: a link between functional dyspepsia and post-infective functional dyspepsia? Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. A-977.
7. Kudo T, Nishida M, Masahira H, et al. Diagnosis and pathophysiological evaluation of functional dyspepsia by a novel drinking-ultrasonography test. Sesión de carteles presentada en DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Su1626.
8. Tucker E, Parker HL, Hoad CL, et al. Gastric volume responses and emptying after a large liquid nutrient meal in functional dyspepsia and health assessed by non-invasive gastric scintigraphy (GS) and magnetic resonance imaging (MRI). A pilot study to identify candidate biomarkers. Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. A-1083.
9. Parker HL, Hoad CL, Hudders N, et al. Validation of a novel, non-invasive assessment of gastric function and gastric emptying (GE) after a large liquid nutrient meal by magnetic resonance imaging (MRI). Sesión de carteles presentada en DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Mo1164.