



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



NEUROGASTROENTEROLOGÍA

Dispepsia funcional

R. Carmona-Sánchez

Hospital Ángeles-CMP

Recibido el 3 de junio de 2014; aceptado el 13 de junio de 2014

La dispepsia funcional (DF) es uno de los trastornos más comunes del aparato digestivo proximal y posiblemente el que cuenta con una definición menos clara. A pesar de los recientes avances en el conocimiento de esta enfermedad, aún estamos lejos de entender completamente su fisiopatología lo que ha dificultado el desarrollo de alternativas terapéuticas a lo que se suma la frecuente sobreposición con otros trastornos funcionales. En las siguientes líneas discutiré algunos de los trabajos de investigación más relevantes presentados durante el último año en relación a la DF.

Con la finalidad de identificar las lesiones más frecuentemente encontradas en pacientes con dispepsia en grupos étnicos minoritarios en los EUA, se analizó un registro de más de 2700 pacientes (1508 afro-americanos y 785 hispanos) enviados a endoscopia, 433 de ellos por dispepsia. Los hallazgos endoscópicos más comunes en estos pacientes fueron gastritis erosiva (50.6%), úlcera péptica (8.5%), esofagitis y duodenitis (7% en ambos casos). Se encontró infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en 26.1% sin encontrar lesiones malignas esofágicas o gástricas en todo el grupo de enfermos¹. Este estudio refleja claramente la adaptación que los sujetos desarrollan a su medio ambiente, pues los mismos grupos étnicos muestran evidentes diferencias en ambientes distintos. Estudios similares realizados en nuestro país han demostrado que la lesión más frecuentemente encontrada en sujetos hispanos con dispepsia es la esofagitis erosiva y la prevalencia de Hp supera el 60%. En la dispepsia el factor ambiental parece estar por encima del factor étnico.

Diversos estudios epidemiológicos han informado la asociación entre la DF y la obesidad pero la relación entre la obesidad abdominal y el riesgo de desarrollar DF no se ha establecido con claridad. Kang et al.² presentaron un estudio de casos y controles en 363 sujetos sometidos a endoscopia digestiva alta y tomografía abdominal como parte de un chequeo de salud. Aplicando los cuestionarios de Roma identificaron a 90 sujetos (24.8%) con DF. El análisis univariado mostró que el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, el tejido adiposo visceral y subcutáneo así como el tejido adiposo total eran mayores en pacientes con DF que en controles. El análisis multivariado encontró una asociación independiente entre el tejido adiposo visceral y el desarrollo de DF (RM 3.76, IC95% 1.24-11.39)

La superposición de la dispepsia con otros trastornos funcionales y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es bien reconocida pero la magnitud de esta asociación quedó de manifiesto en el trabajo presentado por Vakil et al.³ en el que los investigadores aplicaron una encuesta por internet a una muestra aleatoria de más de 10 mil ciudadanos norteamericanos en búsqueda de criterios de Roma III para síndrome de intestino irritable (SII), estreñimiento crónico y DF además de ERGE. Más de 26% de quienes respondieron tenían criterios de una o más condiciones asociadas. La condición más frecuentemente detectada incluyendo aquellos sujetos con superposición de síntomas fue la DF. De los 2641 sujetos con síntomas, 60.3% tenían criterios de un solo padecimiento, 31.5% de dos condiciones y 8.2% de tres condiciones. Los síntomas fueron más molestos cuando 2 o más

condiciones estaban presentes y el dolor en el epigastrio destacó sobre otras manifestaciones clínicas.

La dispepsia no solo se presentó sobrepuesta a trastornos funcionales sino también a enfermedades orgánicas. La DF se observó en 53% de los 869 pacientes enviados a un centro de referencia para realización de manometría y pHmetría-impedancia esofágicas por síntomas persistentes de ERGE o disfagia post-funduplicatura o acalasia⁴: 18% tenían síndrome de dolor epigástrico, 9% con sd. de *distress* posprandial y 26% la combinación de ambos. Queda claro que aunque los criterios clínicos vigentes tratan de separar los diferentes trastornos digestivos haciéndolos mutuamente excluyentes, en la práctica diaria establecer la diferencia es sumamente difícil. También se encontró una asociación entre DF y enfermedades autoinmunes en una gran base de datos analizada en Reino Unido⁵. Más de 23 mil expedientes electrónicos fueron revisados en búsqueda de SII, estreñimiento y DF además de condiciones autoinmunes (endocrinas, pulmonares, hepáticas, reumatológicas, multisistémicas y psoriasis). Aunque las condiciones inmunológicas fueron poco frecuentes en lo general, se asociaron más a trastornos funcionales que en sujetos sanos. La DF se asoció a una mayor tasa de psoriasis (RM 2.0) y enfermedades reumatológicas (RM 1.41). Esta información debe tomarse en cuenta al momento de realizar estudios de investigación en pacientes con trastornos funcionales y orgánicos en quienes la superposición de una o más condiciones asociadas pueden modificar la respuesta global de los síntomas o la calidad de vida.

El reconocimiento de la existencia de superposición sintomática también ha servido para modificar las estrategias terapéuticas, como lo demostró el trabajo de Takehuchi et al.⁶ en el que estudiaron pacientes con ERGE y dispepsia con el fin de evaluar el efecto aditivo de la acotiamida con el rabeprazol. Los investigadores realizaron un estudio prospectivo abierto en el que incluyeron a 20 pacientes con esofagitis erosiva leve cuyas lesiones habían cicatrizado luego de 8 semanas con rabeprazol pero en quienes persistía el dolor en epigastrio. Agregaron 300 mg de acotiamida (un procinético antagonista de receptores muscarínicos que inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa) al tratamiento con 10 mg de rabeprazol y evaluaron los resultados luego de 4 semanas. Aunque la combinación de fármacos no aportó ningún beneficio en relación al alivio del reflujo, sí se observó una mejoría de al menos 50% en los puntajes de síntomas epigástricos en 40% de los pacientes tratados. Este estudio sugiere que adicionar acotiamida al tratamiento de pacientes con ERGE impacta en forma favorable los síntomas dispepticos asociados o sobrepuestos.

Otra interesante variante terapéutica combinada fue evaluada por Svintsitsky et al.⁷ Con el objetivo de establecer la superioridad del tratamiento de erradicación de Hp combinado con antidepresivo en comparación con el tratamiento de erradicación solo, este grupo de investigadores llevó a cabo un estudio aleatorizado en 75 pacientes con DF. Cuarenta y tres pacientes recibieron por 10 días tratamiento de erradicación más escitalopram (5-10 mg de acuerdo a respuesta) y 32 solo tratamiento de erradicación. Ambos grupos fueron evaluados a las 2 y 4 semanas tras las cuales se observó mejoría sintomática en una mayor proporción de sujetos con el tratamiento combinado (90.6% vs. 75%) y una menor recurrencia de síntomas en comparación con aquellos que solo recibieron terapia de erradicación (46.9%, $p =$

0.0001). No se observaron diferencias significativas en las escalas de ansiedad y depresión entre ambos grupos en respuesta al tratamiento, aunque quienes recibieron antibióticos y antidepresivos sí mostraron una mejoría significativa en la calidad de vida. Este estudio demuestra la superioridad de la combinación de esquemas de erradicación adicionales con antidepresivos.

Los antidepresivos son empleados con frecuencia en el tratamiento de la DF pero como vimos en el estudio previo, su mecanismo de acción no está claramente establecido. Con la finalidad de conocer el efecto de los antidepresivos en la tolerancia al volumen gástrico, se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo⁸. Doscientos noventa y dos pacientes con DF fueron asignados de manera aleatoria para recibir tratamiento durante 12 semanas con amitriptilina, escitalopram o placebo. Las variables como género, edad, raza, índice de masa corporal, escala de ansiedad y subtipo de DF se balancearon en los tres brazos. Se realizó una prueba de tolerancia a una bebida nutricional, estableciendo el volumen máximo tolerado como variable de interés primario. Después de 12 semanas de tratamiento no se encontró diferencia significativa en el efecto del volumen máximo tolerado entre los tres brazos estudiados (volumen máximo tolerado promedio: placebo 839 vs. amitriptilina 764 vs. escitalopram 823 mL, $p = NS$). Este estudio demuestra que el efecto positivo de estos antidepresivos no se debe al incremento que provocan en la tolerancia a la carga de alimento y podrían no ser útiles en aquellos pacientes cuya molestia principal sea saciedad o plenitud.

A falta de un tratamiento universalmente efectivo en la DF, se han explorado diversas alternativas terapéuticas menos convencionales. El rikkunshito es un medicamento herbolario chino estandarizado que aparentemente disminuye la exposición del esófago al ácido, promueve el vaciamiento gástrico y se une a sales biliares por lo que ha sido usado en el tratamiento la enfermedad por reflujo, la dispepsia, los síntomas post-gastrectomía y la náusea asociada a quimioterapia. Suzuki et al.⁹ presentaron los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, comparativo con placebo y con grupo paralelo por 8 semanas para investigar la eficacia y seguridad de este compuesto en el tratamiento de la DF, en el que 247 pacientes fueron asignados de manera aleatoria para participar. Luego de 8 semanas el grupo que recibió rikkunshito tuvo un mayor número de respondedores en comparación con el grupo placebo (33.6 vs. 23.8%, $p = 0.09$). Se observó un alivio significativo del dolor epigástrico y la sensación de plenitud en el grupo con tratamiento activo. El rikkunshito fue más efectivo en pacientes infectados por Hp en quienes además se detectó un incremento en los niveles de ghrelina. No se observaron efectos adversos. Aunque existen estudios de buen diseño que avalan el efecto potencial de este compuesto, el presente es hasta ahora el que incluye un mayor número de pacientes, consolidando al rikkunshito como la medicina alternativa con mayor y mejor evidencia acumulada.

Los trabajos presentados reafirman la idea de que la DF comprende un grupo heterogéneo de trastornos digestivos que frecuentemente se sobreponen con otras enfermedades funcionales e incluso orgánicas. Este evidente traslape ha conducido a la implementación de novedosas estrategias de

tratamiento cuyos resultados valoraremos en un futuro cercano.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Izzy MJ, Changela K, Malieckal A, et al. Upper endoscopy findings in patients with dyspepsia in a minority population: a subanalysis ROUM database (Registry of Outcomes of Upper Endoscopy in Minorities): a hospital-based registry. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 2-6; Chicago, IL. Sa1433.
- Kang HW, Yang JN, Kim JH, Lim YJ. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of functional dyspepsia. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 2-6; Chicago, IL. Sa1337.
- Vakil N, Stelwag M, Shea E, Miller S. Irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C), chronic idiopathic constipation (CIC), functional dyspepsia (FD), and gastroesophageal reflux disease (GERD) commonly overlap: Results of a cross-sectional population-based survey. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 2-6; Chicago, IL. Sa1065.
- Mion F, Roman S, Marjoux S, et al. Prevalence of functional dyspepsia in a tertiary digestive motility center: A strong positive association with GERD and IBS. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 2-6; Chicago, IL. Sa1341.
- Jones M, Ford A, Talley N. Overlap of functional gastrointestinal disorders with autoimmune conditions. Sesión de carteles presentada en: UEG Week; 2013 octubre 12-16; Berlín, Alemania. P1592.
- Takeuchi T, Kazuhiro O, Harada S, et al. Therapeutic strategy for the overlap between GERD and functional dyspepsia — Study of additive effect of acotiamide on rabeprazol. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 2-6; Chicago, IL. Tu 1399.
- Svintsitsky A, Korendovych I, Korendovych V. Efficacy of combined treatment using Helicobacter pylori eradication therapy plus antidepressant by comparison with eradication therapy in patients with functional dyspepsia: A randomized trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 2-6; Chicago, IL. Tu 1841.
- Saito YA, Locke GR, Bouras EP, et al. The functional dyspepsia treatment trial (FDTT): Antidepressant effect on gastric satiety. Sesión de carteles presentada en: UEG Week; 2013 octubre 12-16; Berlín, Alemania. P1593.
- Suzuki H, Matsuzaki J, Fukushima Y, et al. Efficacy and safety of rikkunshito, a Japanese herbal medicine, on the treatment of functional dyspepsia: A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 2-6; Chicago, IL. Sa1331.