

25

preguntas
clave en

Dispepsia funcional

AUTORES:

ANA MARÍA MADRID

CHRISTIAN VON MÜHLENBROCK

RODRIGO CARVAJAL

MACARENA HEVIA



PERMANYER
www.permanyer.com

25

preguntas
clave en

Dispepsia funcional

AUTORES:

ANA MARÍA MADRID

CHRISTIAN VON MÜHLENBROCK

RODRIGO CARVAJAL

MACARENA HEVIA



PERMANYER
www.permanyer.com



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2023 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en Chile

ISBN: 978-84-19418-82-1

Ref.: 7594AA221

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevarsen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Autores

Ana María Madrid

*Laboratorio Neurogastroenterología
y Motilidad Digestiva
Sección Gastroenterología
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santiago, Chile*

Christian von Mühlenbrock

*Sección de Gastroenterología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Centro de Enfermedades Digestivas
Departamento Medicina Interna
Universidad de los Andes
Santiago, Chile*

Rodrigo Carvajal

*Laboratorio Neurogastroenterología
y Motilidad Digestiva
Sección Gastroenterología
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santiago, Chile*

Macarena Hevia

*Laboratorio Neurogastroenterología
y Motilidad Digestiva
Sección Gastroenterología
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Past President, Agrupación Chilena
Neurogastroenterología
Sociedad Chilena Gastroenterología
Santiago, Chile*

Abreviaturas

DF	dispepsia funcional
DNE	dispepsia no estudiada
DO	dispepsia orgánica
EF	estreñimiento funcional
EGG	electrogastrografía
GP	gastroparesia
HP	<i>helicobacter pylori</i>
IBP	inhibidores de la bomba de protones
RGE	reflujo gastroesofágico
SDE	síndrome dolor epigástrico
SDP	síndrome dispepsia pospandrial
SIBO	sobrecrecimiento bacteriano intestinal
SII	síndrome intestino irritable
SNC	sistema nervioso central
TCIC	trastorno de la comunicación intestino cerebro

Índice

¿Qué es la dispepsia?	1
¿Cuáles son los criterios ROMA IV para dispepsia funcional?	1
¿Cuántos subtipos existen de dispepsia funcional?	2
¿Cuál es la epidemiología de la dispepsia funcional?	3
¿Qué sabemos de la fisiopatología de la dispepsia funcional?	3
¿Cuál es el rol de los eosinófilos en la dispepsia funcional?	3
¿Cuál es el rol de la microbiota en dispepsia funcional?	4
¿Qué banderas rojas debemos tener en mente?	5
¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales que debemos considerar? ¿Cómo descartarlos?	6
¿Existe sobreposición con otras patologías del eje cerebro intestino?	8
¿Qué relación existe entre dispepsia funcional y gastroparesia?	9
¿Qué rol tiene el <i>helicobacter pylori</i> en la dispepsia funcional?	9
¿Cómo estudiar un paciente con sospecha de dispepsia funcional?	10
¿Cuál es el rol de la endoscopia? ¿Biopsiar o no biopsiar?	10
¿Cuál es la utilidad del estudio de electrogastrografía en la dispepsia funcional?	11
¿En qué consiste el test de saciedad u otros? ¿Qué mide y cómo ayuda en el diagnóstico de la dispepsia funcional?	12
¿Qué rol tiene la dieta en el tratamiento de la dispepsia funcional?	12

¿Cuál es el tratamiento para el síndrome de distrés pospandrial?	13
¿Cuál es el tratamiento para el síndrome de dolor epigástrico?	14
¿Qué hacer frente a una dispepsia funcional refractaria? ¿Qué rol tienen los neuromoduladores?	14
¿Qué evidencia existe en el uso de inmunomoduladores y bloqueo de receptores de histamina?	15
¿Qué terapias no tienen evidencia en el tratamiento de la dispepsia funcional?	16
¿Qué evidencia existe en el tratamiento complementario de la dispepsia funcional?	16
¿Cuál es el rol del equipo multidisciplinario?	16
¿Cómo controlar y seguir a pacientes con dispepsia funcional?	17
Bibliografía recomendada	18

Dispepsia funcional

¿QUÉ ES LA DISPEPSIA?

La palabra dispepsia viene del griego “dys” malo y “pepsis” digestión por lo tanto se refiere a una mala digestión, descripciones iniciales de esta entidad se remontan a los escritos de Hipócrates y Galeno.

La dispepsia es un grupo de síntomas que son comunes a muchas patologías de etiologías muy diversas, agudos o crónicos o recurrentes localizados en la parte superior del abdomen, en general a nivel del epigastrio. Los síntomas más comunes son dolor epigástrico, que puede ser urente o quemante, a veces se irradia a la espalda, otras veces como saciedad precoz y o plenitud posprandial, como una sensación de hinchazón y náuseas, estos síntomas, pueden ser únicos o múltiples.

La dispepsia la podemos dividir en dispepsia, orgánica, funcional y no estudiada o no investigada.

Las causas más frecuentes de dispepsia orgánica (DO) son la enfermedad ulcero péptica, cáncer gástrico, coledlitiasis, gastroparesia, pancreatitis crónica, enfermedad celiaca, gastropatías asociadas al uso de algunos fármacos (por ejemplo: bifosfonatos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, hierro, antibióticos macrólidos, opiáceos y potasio, entre los más frecuentes), gastritis crónica atrófica, asociada y no asociada a *helicobacter pylori* (HP).

La dispepsia no estudiada (DNE) se refiere a pacientes con síntomas dis pépticos que no se han realizado exámenes, para descartar algunas causas orgánicas.

La dispepsia funcional (DF) es aquella que cumple criterios Roma IV para este diagnóstico, este tema será resuelto en una pregunta más adelante.

Los síntomas por sí solo no nos permiten hacer un diagnóstico diferencial entre algo orgánico o funcional y es por eso que se requiere algunos estudios. La Fundación Roma exige al menos exámenes generales y una endoscopia con estudio de *helicobacter pylori* para el diagnóstico de DF.

En Chile la alta prevalencia de coledlitiasis y cáncer gástrico, nos hacen ser muy cautos con este diagnóstico y siempre, en estos pacientes, además de hacer una endoscopia con estudio de HP, solicitar una ecotomografía abdominal.

Una vez realizado los estudios pertinentes y estando todos estos normales podremos plantear el diagnóstico de dispepsia funcional.

¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS ROMA IV PARA DISPEPSIA FUNCIONAL?

En el año 2006 el Consenso de Roma definió criterios diagnósticos para DF, que se mantienen en la última versión, ROMA IV del 2016, basados en 4 síntomas cardinales:

- a. Dolor epigástrico
- b. Ardor epigástrico
- c. Sensación de plenitud posprandial
- d. Saciedad precoz

Estos deben cumplir algunas otras características para completar el diagnóstico: deben tener repercusión en las actividades de la vida diaria, inicio de síntomas mayor a 6 meses con actividad en los últimos 3 meses, y sobre todo descartar lesiones estructurales, sistémicas o metabólicas que puedan justificar los síntomas, al menos con un estudio endoscópico alto.

Hay que considerar que estos no son los únicos síntomas referidos por los pacientes. Puede haber sensación de hinchazón o distensión abdominal, eructos y náuseas. Los vómitos frecuentes apuntan a otros cuadros. También puede existir pirosis, aunque no se trata de un síntoma dispéptico, por sobreposición con ERGE. Las alteraciones defecatorias en relación al dolor apuntan a un cuadro de intestino irritable. Dada que se comparten algunos de los mecanismos fisiopatológicos es esperable que pueda ocurrir predominio de síntomas esofágicos, gástricos o intestinales en distintos periodos de tiempo, o coexistir en momentos dados en el mismo paciente.

Es conocido que los síntomas por sí solos no son capaces de discriminar entre una alteración funcional de una orgánica, metabólica o sistémica, lo que corresponde a una "dispepsia secundaria" por lo que se debe ser activo en descartar lesiones orgánicas con los estudios pertinentes, tema que se tocará más adelante.

¿CUÁNTOS SUBTIPOS EXISTEN DE DISPEPSIA FUNCIONAL?

En base a los síntomas predominantes se puede dividir la DF en 2 subtipos sindromáticos:

1. Síndrome de distrés posprandial (SDP): síntomas dispépticos originados por la ingesta de comidas, principalmente plenitud posprandial (sensación prolongada de persistencia de los alimentos en el estómago) o saciedad precoz que impide finalizar una comida normal. Puede haber también dolor o ardor epigástrico, náuseas, distensión o eructos inducidos por la ingesta. Los vómitos hacen pensar en otras patologías.
2. Síndrome de dolor epigástrico (SDE): dolor o ardor localizado en epigastrio, que no ocurre exclusivamente tras las comidas, incluso pueden aliviar con la ingesta. No debe cumplir criterios para dolor de origen biliar. El alivio del dolor con la evacuación debe orientar a SII.

Estos subtipos no son excluyentes, pudiendo haber sobreposición de ellos.

Según Roma IV la clasificación es la siguiente (Tabla 1).

Los síntomas deben ser de intensidad suficiente para impactar las actividades de la vida diaria o impedir completar una comida normal en el caso de la saciedad precoz. Además, se debe haber descartado enfermedad orgánica, estructural o sistémica que expliquen los síntomas con estudios de rutina, incluyendo una endoscopia digestiva. También debe cumplir el criterio de presencia de síntomas en los últimos 3 meses, con un inicio de los síntomas mayor a 6 meses.

Tabla 1.

Síndrome de distrés posprandial	Síndrome de dolor epigástrico
Debe incluir uno o ambos de los siguientes síntomas, al menos 3 veces por semana: <ul style="list-style-type: none">• Plenitud posprandial• Saciedad precoz	Debe incluir uno o ambos de los siguientes síntomas, al menos 1 día de la semana: <ul style="list-style-type: none">• Dolor epigástrico• Ardor epigástrico

¿CUÁL ES LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL?

Entre el 10-21% de la población occidental manifiesta síntomas dispépticos, pero con una gran variabilidad geográfica y también cultural. Usando criterios Roma IV se ha encontrado en USA, Reino Unido y Canadá una prevalencia aproximada de 10% de DF. De estos un 61% corresponde a SDP, 18% a SDE y 21% a casos de sobreposición.

Se trata de una enfermedad de curso crónico que puede manifestarse a cualquier edad, aunque su mayor incidencia se encuentra en la 4ª y 5ª décadas de vida.

Se describen múltiples factores de riesgo. Es más frecuente en mujeres, en Europa hasta 2,7 veces. También se ha relacionado al consumo de AINE, infección por HP, estrato socioeconómico bajo, edad avanzada y consumo de tabaco. El consumo de café y alcohol no han demostrado asociación significativa con dispepsia.

Si bien la DF no se asocia a aumento de la mortalidad a largo plazo, los síntomas pueden llegar a ser graves y provocar disminución de la calidad de vida y menoscabo laboral, además una mayor carga económica para los sistemas de salud y los mismos pacientes. Dada la sobreposición con otras alteraciones de la comunicación cerebro intestino, como de patología psiquiátrica (depresión, ansiedad, somatización), estos pacientes con pluripatología lógicamente tienen mayor compromiso de su calidad de vida y laboral, con mayor número de consultas médicas y ausentismo laboral.

¿QUÉ SABEMOS DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL?

En la actualidad no se han logrado establecer los mecanismos fisiopatológicos precisos que expliquen la DF, dificultando el reconocimiento de marcadores diagnósticos y tratamiento eficaz para los pacientes. Estudios recientes han demostrado que en su patogenia participan diversos factores, entre ellos una alterada respuesta inmune, hipersensibilidad visceral, disfunción de la actividad eléctrica gástrica y motilidad gastroduodenal, un aumento de la permeabilidad intestinal y cambios en la composición y diversidad de la microbiota (Fig. 1). A nivel de la mucosa intestinal es característico observar una inflamación de bajo-grado, reflejado en un mayor número y aumento de actividad de células inmunes, principalmente eosinófilos y mastocitos.

Se ha propuesto que la diferenciación clínica en subgrupos, podría ser potencialmente útil para dirigir la terapia, ya que los síntomas de saciedad precoz y plenitud posprandial probablemente involucren diferentes mecanismos patogénicos. El SDP, el más frecuente, se ha relacionado a la presencia de disritmia, alteraciones de motilidad gastroduodenal e hipersensibilidad a la distensión gástrica. Diversos factores gatillantes han sido asociados a estas alteraciones, entre ellas infecciones, antígenos alimentarios y alteraciones de la composición de la microbiota. El aumento de la activación de eosinófilos y mastocitos a nivel duodenal se ha asociado en particular al subtipo SDP, sin embargo, se desconocen los factores neuroinmunes involucrados.

¿CUÁL ES EL ROL DE LOS EOSINÓFILOS EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL?

En la actualidad, no se han logrado dilucidar completamente los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta patología, sin embargo, se ha observado la presencia de una inflamación de bajo-grado en la mucosa duodenal de los pacientes con DF, reflejado en un mayor número y actividad de células inmunes, principalmente eosinófilos y mastocitos. Estas alteraciones inmunes predominan principalmente en el subtipo SDP, siendo éste el trastorno de DF más frecuente.

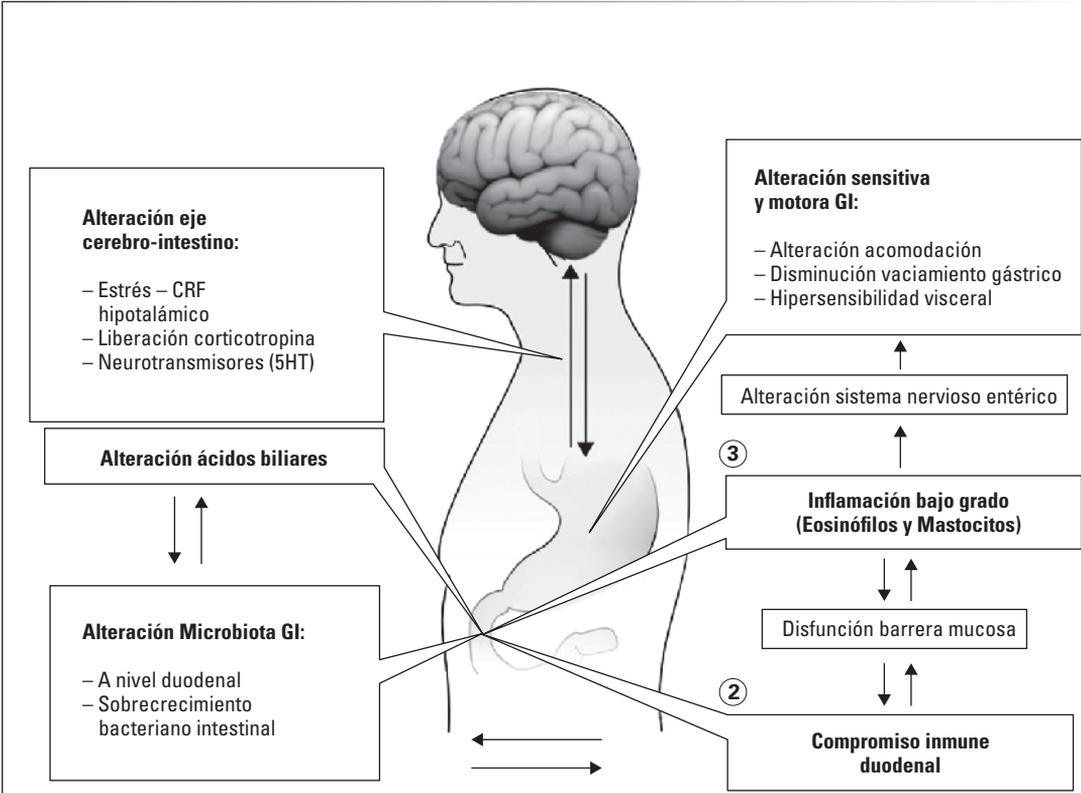


Figura 1. Esquema fisiopatología conocida de la DF (adaptado de Ford A, et al. Functional Dyspepsia. Lancet 2020).

Diversos factores gatillantes han sido asociados a estas alteraciones, sin embargo, se desconocen los mecanismos neuroinmunes involucrados.

El estrés y ansiedad podría contribuir a la activación del sistema inmune a nivel duodenal mediante secreción de CRH por el hipotálamo. Un estudio reciente con 89 pacientes con DF versus 124 sanos, seguidos por 10 años mostró que aquellos con mayor ansiedad presentaban mayores síntomas y mayor infiltración de eosinófilos. Eosinófilos y posiblemente también mastocitos, podrían alterar la función y estructura neural provocando sensibilización.

Se ha descrito un aumento de la degranulación de los eosinófilos y mastocitos en el intestino delgado proximal. Lo anterior, estimula una ruptura de membrana pudiendo llevar a activación neural e hipersensibilidad visceral. El rol de estas células ha sido apoyado ante la respuesta de algunos pacientes a terapias como montelukast, antagonistas de histamina H1/H2 y budesonida, como se comentará más adelante en este manuscrito. Existe evidencia que pacientes respondedores a terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) logran reducir infiltración de eosinófilos en mucosa duodenal.

¿CUÁL ES EL ROL DE LA MICROBIOTA EN DISPEPSIA FUNCIONAL?

Recientemente, algunos estudios sugieren un rol de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la DF. Cambios en la microbiota duodenal se han descrito al igual que

en otras enfermedades del eje cerebro-intestino. Al comparar con el colon, el intestino delgado se caracteriza por un menor pH, mayor cantidad de oxígeno y de péptidos antimicrobianos. Lo anterior, produce que predominen firmicutes, proteobacterias y actinobacterias, con un pequeño porcentaje de bacteroidetes. El duodeno, por su parte, posee una microbiota única, similar a la mucosa oral, siendo dominada por streptococos y en menor medida *prevotella*, *veillonella* y *neisseria*. Los metabolitos de estos microorganismos como triptófano, sales biliares y ácidos grasos de cadena corta se han relacionado a múltiples procesos fisiológicos.

La disbiosis, se define como la alteración en la composición, diversidad, densidad o función de los microbios intestinales que regulan la homeostasis inmune y metabólica. La disbiosis por disminución de diversidad, ha sido involucrada en múltiples patologías digestivas y extradigestivas. La disbiosis puede alterar la integridad del epitelio al disminuir la producción de uniones estrechas y favorecer expresión de citokinas proinflamatorias.

La presencia de un sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO) se caracteriza por una disminución de la abundancia de firmicutes y mayor abundancia de proteobacterias, ambos asociados con disminución de la diversidad alfa. Lo anterior, se ha correlacionado con gravedad de síntomas como saciedad precoz. Esto será evaluado más adelante en este manuscrito. El rol del HP se discutirá en otro apartado.

Estudios recientes, en grupos australianos con DF, han mostrado aumento de la abundancia de streptococos y reducción de anaerobios como *prevotella* o *actinomyces*. Otros estudios han mostrado aumento de metabolismo anaerobio en mucosa gástrica de pacientes dispépticos. Un estudio reciente demostró una disminución de abundancia de *neisseria* y *porphyromonas* en pacientes dispépticos previo al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

Si bien conocemos que hay una microbiota distinta en estos pacientes, se desconoce el verdadero rol fisiopatológico o en el tratamiento. Se han reportado casos de DF post uso de antibióticos y post infeccioso. Estudios con rifaximina en pacientes dispépticos han mostrado mejoría sintomática con un efecto "eubiótico" favoreciendo el aumento de microorganismos benéficos. Por otro lado, estudios con algunas cepas probióticas como *Lactobacillus gasseri* OLL2716 o *Bacillus coagulans* MY01, mostró resolver los síntomas en más de un tercio de los pacientes, aumentando la abundancia *prevotella* asociándose además a mejoría del vaciamiento gástrico.

El uso de IBP si bien aumenta el riesgo de SIBO, estudios en pacientes respondedores a terapia, han mostrado que uso permite asemejar la diversidad de microbioma de la mucosa duodenal a la de la cavidad oral, similar a controles sanos.

¿QUÉ BANDERAS ROJAS DEBEMOS TENER EN MENTE?

En los pacientes, con síntomas de dispepsia, es muy importante al entrevistar al paciente buscar antecedentes de familiares y personales que nos pongan en alerta en especial al momento de solicitar los estudios obligatorios en estos pacientes.

En la tabla 2 podemos encontrar las banderas rojas que debemos tener presente en estos pacientes.

El sangrado en cualquier de sus formas nos deben poner en alerta, en especial para el diagnóstico de dispepsia, el sangrado digestivo alto.

Síntomas de dispepsia muy marcados de pacientes que se quejan que no pueden comer un plato de comida normal, por muy pequeño que este sea, porque sienten que se quedan muy satisfechos cada vez con menos volumen de comida, esto también asociado a una baja de peso.

Tabla 2. Banderas rojas en pacientes con síntomas dispépticos

Sangrado gastrointestinal
Llenura precoz (satisfecho con poca comida)
Anemia inexplicada
Pérdida de peso inexplicada (más del 10% del peso habitual)
Disfagia progresiva (atoramiento) u odinofagia (dolor al deglutir)
Vómito persistente
Linfadenopatías
Cáncer gastrointestinal en familiares de primer grado
Masa abdominal palpable
Antecedente familiar de primer grado de enfermedad celiaca

Toda anemia sin una causa clara y evidente debe ser estudiada y si no hay sangrado que se exteriorice, se debe solicitar estudio con un test inmunológico para hemoglobina humana en deposiciones.

Pacientes con vómitos persistentes nos deben hacer pensar en algún cuadro orgánico, incluso un cuadro neurológico por compromiso del sistema nervioso central (SNC), patología inmune del SNC pueden presentar como síntoma inicial vómitos antes de hacerse evidente el cuadro neurológico (por ej. neuromielitis). Vómitos de retención en un mal vaciamiento gástrico, en ese caso hay que descartar gastroparesia en especial sujetos diabéticos tipo I.

Pacientes con antecedentes de familiar de primera línea (padre-hermanos) de cáncer gástrico, deben tener siempre endoscopia con protocolo de Sydney, para evaluar el eventual riesgo de cáncer gástrico. Pacientes con antecedente de enfermedad célica de primer grado, deben tener claramente descartado este diagnóstico antes de hacer el diagnóstico de dispepsia funcional. Como en todos los pacientes el examen exhaustivo nos permite encontrar adenopatías o masas a nivel abdominal que nos van a alejar el diagnóstico de dispepsia funcional.

¿CUÁLES SON LOS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES QUE DEBEMOS CONSIDERAR? ¿CÓMO DESCARTARLOS?

Los principales diagnósticos diferenciales por los riesgos que estos implican los observamos en la tabla 3.

El cáncer gástrico en nuestro país ocupa el primer lugar como causa de mortalidad por tumores malignos, existen unos 3.200 fallecidos por año, lo que equivale a una tasa de mortalidad de 19/100.00 habitantes. Estas cifras representan para los hombres la principal causa de mortalidad por cáncer, mientras que para las mujeres es la tercera causa de mortalidad. Claramente esto lo debemos descartar con endoscopia digestiva alta. El cáncer gástrico incipiente puede no dar síntomas o solo síntomas dispépticos muy leves y por eso en general llegamos tarde al diagnóstico precoz, de ahí la importancia de realizar precozmente la endoscopia digestiva alta. En este sentido el antecedente familiar de cáncer gástrico de primer grado es muy importante, ya que estos

Tabla 3. Diagnósticos que debemos considerar en la DF

Cáncer gástrico
Gastroparesia
Pancreatitis crónica
Enfermedad celíaca
Parásitos intestinales (<i>Giardia</i> - <i>Lamblia</i> , <i>Strongyloides</i>)
Malabsorción de carbohidratos (lactosa, sorbitol, fructosa)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico

pacientes deben hacer endoscopia con biopsia con protocolo de Sydney. Esta biopsia nos permite detectar precozmente algunas alteraciones de la mucosa como gastritis, atrofia crónica y la metaplasia intestinal que precozmente nos puede alertar de un cáncer gástrico.

La gastroparesia es frecuente en paciente diabéticos descompensados, en especial diabéticos tipo I en los que se debe evaluar síntomas dispépticos, no es fácil hacer diferencia en estos síntomas y los de mal vaciamiento gástrico. No todos los pacientes con gastroparesia presentan vómitos de retención, esto ocurre en cuadros más avanzados, por otra parte los pacientes dispépticos puede presentar disritmias gástricas, que pueden provocar mal vaciamiento gástrico. Como hemos repetido antes, la endoscopia digestiva alta es obligatoria en el diagnóstico de dispepsia, en caso de gastroparesia podemos detectar un retardo en el vaciamiento gástrico, representado por la presencia de alimentos en el estómago, pese al ayuno. El estudio de gastroparesia se realiza con estudio con cintigrafía tanto para sólidos como líquidos. Existen trastornos motores en pacientes reumatológicos autoinmunes, con síntomas dispépticos, que también pueden presentar mal vaciamiento gástrico. Los estudios de estos paciente han revelado disritmias gástricas, estudiadas con electrogastrografía de superficie.

Pancreatitis crónica: estos pacientes siempre tienen síntomas dispépticos y en general baja de peso, los estudios con imágenes nos ayudan a evaluar el tamaño y las posibles calcificaciones del páncreas para hacer este diagnóstico. Por otra parte un estudio de elastasa fecal muy bajo, nos va a certificar el diagnóstico y descartar la dispepsia.

Enfermedad celíaca: Los pacientes con enfermedad celíaca tienen una diversidad de síntomas, entre estos síntomas dispépticos, una adecuada evaluación, buscando algunos signos clínicos como queilitis, anemia leve sin causa aparente, discreta alteración de las pruebas hepáticas, en la endoscopia, algunos signos endoscópicos de atrofia vellositaria, mucosa nodular en bulbo, D2 con pliegues festoneados nos pueden hacer sospechar el diagnóstico. Por tanto en todo paciente dispépticos debemos hacer un estudio con anti-transglutaminasas. Si el diagnóstico se confirma se hace una biopsia duodenal. El hecho de tener una enfermedad celíaca, no descarta el diagnóstico de DF, ya que estos cuadros pueden darse en sobreposición como lo veremos más adelante.

En pacientes con síntomas dispépticos con distensión, sin SBI y distensión no relacionada a la alimentación con eosinofilia aislada en hemograma, debemos solicitar un examen parasitológico seriado de deposiciones, para el diagnóstico de enteroparasitosis.

El uso de fármacos en forma crónica, como AINE, antibióticos pueden dar síntomas tipo dispepsia que deben ser investigados. Estos fármacos pueden producir una gastropatía

Tabla 4. Sobreposición en DF

Enfermedad por reflujo
Síndrome de intestino Irritable
Distensión funcional
Malabsorción de hidratos de carbono
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
Constipación funcional

erosiva y/o úlcera gastroduodenal asociadas a síntomas dispépticos. Por lo tanto siempre frente a estos síntomas debemos preguntar por ingesta AINE y otros fármacos como antibióticos y la forma de investigar siempre es la endoscopia.

¿EXISTE SOBREPOSICIÓN CON OTRAS PATOLOGÍAS DEL EJE CEREBRO INTESTINO?

Los pacientes con dispepsia pueden tener síntomas que se presentan en otras patologías del área de los trastorno del eje cerebro intestino y por tanto puede existir sobreposición de dispepsia con otras patologías de este eje.

En la tabla 4 tenemos las sobreposición más frecuentes en DF.

Los pacientes con DF pueden coexistir con síntomas de reflujo gastroesofágico en alrededor (RGE) del 10 al 15% según los distintos estudios. Sin duda, se esperaría una superposición entre la RGE y la dispepsia funcional sobre la base de la interrelación de la fisiología del esfínter esofágico inferior y el fondo gástrico. Esta última región, está íntimamente involucrada en el desencadenamiento de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior que son fundamentales para la génesis del reflujo gastroesofágico en los pacientes con RGE. En algunos estudios con monitoreo del pH de 24 horas este fue patológico en 23% de los pacientes con DF. Los síntomas dispépticos aparecen mayormente ante la superposición con pirosis funcional. En algunos estudios se ha mostrado que la disfunción motora de la parte superior de pacientes con RGE y DF, con el retraso del vaciado gástrico cercano a 50% de cada uno de estos grupos de pacientes; la retención proximal fue mayor en pacientes con ERGE y la retención distal fue una característica tanto de la dispepsia funcional como de los grupos superpuestos, por otra parte van Lelyveld y colaboradores demostraron que el volumen gástrico proximal era menor en la dispepsia funcional y mayor en la ERGE que en los pacientes control sanos. Además, la pirosis funcional se superpone a la DF con más frecuencia que la enfermedad por reflujo no erosiva. Los síntomas de reflujo mostraron un cociente de probabilidades elevado (6,94) para la dispepsia.

Es probable que DF se superponga mayormente con síndrome intestino irritable (SII) con un 66,9% en algunos estudios y la sobreposición con estreñimiento funcional (EF) fue descrita en el 39,0 %. Los informes indican que la ansiedad y la depresión se superponen con DF. Cuando los pacientes con DF tienen síntomas superpuestos de otros trastornos de la comunicación intestino cerebro (TCIC) y ansiedad, su calidad de vida relacionada con la salud empeora. Aunque otras enfermedades, incluidos los TCIC, a menudo se superponen a la DF, la prevalencia se ve afectada fácilmente por los criterios de diagnóstico y la población evaluada, por lo que esos factores deben tenerse en cuenta al interpretar los datos sobre la DF y sobreposición.

En estudio realizado en nuestro centro con 818 pacientes con DF el 16,13% tenía SII en sobreposición, más frecuente en paciente con DF de tipo mixto donde alcanzó el 26%. Por otra parte un estudio peruano reveló una sobreposición con SII solo de un 7,6% de su población estudiada.

La presencia cada vez más frecuente de malabsorción de algunos hidratos de carbono, como lactosa y fructosa en gente joven y adultos que habitualmente se dan en sobreposición con DF, esto es fácil de estudiar con examen de test de H2 en aire espirado. En trabajo realizado en nuestro centro con un test de H2 en aire espirado con lactosa y/o lactulosa en niños con DF encontramos ML en 76% de niños y 65% de SBI y trabajo realizado en pacientes adultos con DF se encontró ML en 29,03% y SBI en 20,32%. En el último estudio de pacientes con DF de 818 pacientes encontramos SBI en 49,2%.

En pacientes con pancreatitis crónica no se puede descartar completamente DF, estos pacientes pueden tener síntomas dispépticos en sobreposición.

¿QUÉ RELACIÓN EXISTE ENTRE DISPEPSIA FUNCIONAL Y GASTROPARESIA?

Gastroparesia se define con un retraso del vaciamiento gástrico sin existir un factor obstructivo estructural debido a una disfunción grave de la motilidad gástrica.

La gastroparesia y la DF, principalmente el SDP y en menor medida SDE, comparten síntomas lo que hace en ocasiones dificultoso el diagnóstico correcto. Plenitud posprandial, saciedad precoz, dolor epigástrico, distensión o hinchazón en el abdomen superior son síntomas que se pueden encontrar en ambas entidades, siendo las náuseas y vómitos los síntomas que apoyan más el diagnóstico de gastroparesia (GP). Sin embargo se ha demostrado que los síntomas por sí solos no son discriminantes, es decir, no se pueden separar ambas enfermedades basados en encuestas de síntomas.

A nivel fisiopatológico se comparten mecanismos. Factores conocidos en la DF como la alteración de la acomodación gástrica y la hipersensibilidad visceral se pueden encontrar en el 43 y 29% respectivamente de los pacientes con GP. A su vez, el retraso del vaciamiento gástrico, fenómeno que define a la GP, también se puede encontrar en el 25-30% de los pacientes con DF.

Para complicar más las cosas un estudio reciente del 2021 (Pasricha) mostró que hasta un 41% de pacientes catalogados mediante cintigrafía de vaciado gástrico cambiaron su diagnóstico de GP a DF o viceversa. A nivel histológico se evidenció que, con respecto a pacientes sanos, hay disminución de las células IC de Cajal en DF y GP, siendo mayor en ésta última. Esto ha llevado a plantear a la DF y GP como 2 extremos de un continuo, probablemente con un predominio de hipersensibilidad en la DF y de disfunción motora en la GP.

Aunque la dismotilidad y la alteración del vaciamiento gástrico es un mecanismo involucrado en la fisiopatología de la DF, y se puede demostrar un subgrupo de pacientes con DF con tránsito gástrico enlentecido, de momento las guías no recomiendan el estudio sistemático del vaciamiento gástrico en estos pacientes.

¿QUÉ ROL TIENE EL *HELICOBACTER PYLORI* EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL?

HP infecta a más de la mitad de la población mundial, produciendo gastritis crónica y es causa de síntomas dispépticos en un subgrupo de pacientes. Esta relación causal se demuestra porque al erradicar HP se obtiene alivio persistente, sobre todo en pacientes con SDE.

En el consenso de Kioto, de 2015, se definió "dispepsia asociada a HP" como aquella entidad en que se obtiene un alivio persistente de los síntomas entre 6-12 meses

posterior a la erradicación de HP; por el contrario, si los síntomas persisten pasado este tiempo puede catalogarse como DF. Esto separa estas 2 entidades, siendo actualmente un requisito para el diagnóstico de DF la ausencia de *helicobacter pylori*.

Existe consenso de que en todo paciente con síntomas dispépticos se debe investigar la presencia de HP (ya sea en forma no invasiva o durante el estudio endoscópico) y en caso de ser positivo ofrecer tratamiento de erradicación.

Si bien el grupo de pacientes beneficiados en cuanto a síntomas tras la erradicación de HP no es grande, se describe aproximadamente un 10% de reducción en el riesgo relativo de persistir con síntomas dispépticos con un NNT de 12,5, hay otros beneficios agregados como la reducción en la incidencia de úlceras pépticas y eventualmente cáncer gástrico.

¿CÓMO ESTUDIAR UN PACIENTE CON SOSPECHA DE DISPEPSIA FUNCIONAL?

Los pacientes con DF como todos los pacientes deben tener un estudio básico, para evaluar que no haya alteraciones de tipo orgánico que nos coloquen en alerta.

En segundo lugar en el estudio de la dispepsia se debe tener endoscopia digestiva alta con un estudio para buscar HP. En Chile dada la alta prevalencia de coleditiasis y cáncer vesicular se debe hacer una ecotomografía abdominal.

Si en la endoscopia se encuentra la presencia de HP este debe ser tratado de tal forma de erradicar el HP y confirmar la erradicación con un antígeno de HP en deposiciones, si una vez erradicado el HP el paciente persiste con los síntomas el diagnóstico de DF se confirma. Por otra parte en pacientes con antecedentes de cáncer gástrico familiar, se debe realizar durante la endoscopia biopsias en protocolo de Sydney para evaluar la presencia de atrofia y metaplasia, si la biopsia revela un OLG/OLGIM 0 a pesar del diagnóstico de DF se deberá realizar un control con endoscopia en 5 años. Si la biopsia revela atrofia y metaplasia, independiente del diagnóstico de DF, al paciente se le debe hacer control endoscópico con biopsia según norma nacional, considerando el riesgo de cáncer gástrico.

En DF se debe considerar estudios para medir la capacidad del estómago a la distensión con un test de saciedad. Test muy sencillo que en el fondo es dar un líquido que puede ser agua o ensure en un volumen de una alícuota de 30 ml de Ensure® y repetir la ingesta de 30 ml cada minuto.

Al cumplir 5 minutos, registrar la sensación de saciedad manifestada por el paciente según la escala gráfica de 0-5 puntos. Se repite lo mismo hasta que el (la) paciente reporte una sensación de saciedad máxima, el estudio se detiene, se registra el tiempo, la cantidad ingerida y se anotan los signos y síntomas que presente el (la) paciente (flatulencia, náuseas, dolor, vómitos, hinchazón). Luego de 30 minutos de reposo, se registran nuevamente los síntomas asignándolos en una escala de 0-5 puntos según intensidad.

La ecotomografía abdominal no es un requisito de ROMA IV para el diagnóstico de DF, pero en Chile por la alta prevalencia de coleditiasis y cáncer vesicular es obligatorio. Los pacientes que tienen coleditiasis deben ser operados y luego si persisten los síntomas se confirmará el diagnóstico de DF.

Los pacientes además una vez realizado y confirmado el diagnóstico deberían tener un estudio para estudio de enfermedad celíaca con antitransglutaminasa.

Para el estudio de las disritmias gástricas en pacientes con DF se deberán estudiar con una electogastrografía, esto lo trataremos en otra pregunta.

¿CUÁL ES EL ROL DE LA ENDOSCOPIA? ¿BIOPSIAR O NO BIOPSIAR?

Dada la alta prevalencia de gastritis por HP y de cáncer gástrico en nuestro medio, la Sociedad Chilena de Gastroenterología, recomienda realizar una endoscopia digestiva

alta a partir de los 40 años en todo paciente sintomático con adición de biopsias de antro, ángulo y cuerpo, lo que conocemos como protocolo de Sydney. Por tanto, independiente de si el paciente posee o no dispepsia, es mandatorio, por sus implicancias epidemiológicas, realizar una endoscopia digestiva alta con biopsias.

La duda recae en pacientes menores de 40 años con dispepsia. Algunas guías clínicas sugieren realizar a todos los pacientes estudio endoscópico en búsqueda de diagnósticos diferenciales como síndrome ulceroso, gastritis, duodenitis, enfermedad celiaca u otros. Además, la primera línea de tratamiento en países industrializados (donde hay menor prevalencia) es la erradicación de HP diagnosticado por test endoscópico, como biopsia con test de ureasa.

Estudios recientes han mostrado un rol de la infiltración de eosinófilos y mastocitos en la mucosa duodenal, sobre todo en el síndrome de distrés posprandial. Se debiesen tomar, extrapolando las recomendaciones de Talley y el grupo de la UCLA para gastroenteritis eosinofílica, al menos 6 biopsias por sitio anatómico. Lo anterior implica al menos 4 biopsias de la segunda porción duodenal y 2 del bulbo, sumado al test de ureasa y protocolo de Sydney si corresponde. Se debiese indicar en la orden de anatomía patológica el diagnóstico y la búsqueda con recuento de eosinófilos, dado que por su naturaleza ubicua, muchas veces no son informados por equipos de patología. Las muestras deben ser enviadas en formalina y procesarse con hematoxilina/eosina. Los eosinófilos deben contarse en 5 campos aleatorios con un aumento de 40x. Existen diversos puntos de corte, siendo el más utilizado en estudios más de 60 Eos/campo. Considerar posibles falsos negativos como degranulación de eosinófilos y como falsos positivos alergias alimentarias, enfermedad inflamatoria intestinal, sobrecrecimiento bacteriano intestinal o enfermedad celiaca.

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DEL ESTUDIO DE ELECTROGASTROGRAFÍA EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL?

La dispepsia funcional se ha asociado a alteraciones de: acomodación, sensibilidad y actividad eléctrica y motora del estómago. El análisis de la electrogastrografía (EGG) mide la frecuencia, amplitud y la estabilidad de las señales que son los parámetros más estudiados en la actualidad. La EGG es capaz de detectar arritmias gástricas las que consisten en ondas de frecuencia rápida (taquigastrias) y ondas de frecuencia lenta (bradigastrias). EGG se ha utilizado como una herramienta de diagnóstico para determinar el mecanismo de generación de síntomas en pacientes que tienen síntomas dispépticos, incluyendo náuseas, vómitos, plenitud posprandial, hinchazón y saciedad temprana, debido a trastornos de la motilidad gástrica y alteraciones mioeléctricas gástricas.

Por otra parte los trabajos en la literatura han avalado su reproducibilidad en un mismo sujeto en diferentes días, avalando que las alteraciones encontradas no son eventos transitorios sino que se mantienen en el tiempo, siendo los parámetros más estables la frecuencia dominante y el porcentaje de normogastria.

Múltiples estudios se han realizado en distintos sentidos para evaluar la utilidad de la EGG en pacientes con DF donde se ha demostrado que la respuesta fisiológica normal a través de EGG estuvo ausente en 36% de estos pacientes, otros relatan alteraciones del ritmo eléctrico gástrico alterado en más de 2/3 de los pacientes con DF, demostrando una alteración del vaciamiento gástrico en pacientes con DF. Se ha demostrado así útil al momento de diferenciar pacientes con DF y GP este enfoque no invasivo y repetible podría usarse para identificar a los pacientes en quienes la disfunción mioeléctrica gástrica contribuye a la DF y a la GP. Por tanto, sería una medida precisa para dar información de la fisiopatología en la DF, ayudando a entender las alteraciones con el vaciamiento gástrico en estos pacientes.

Nos pueden ayudar a diferenciar los pacientes con solo alteraciones del vaciamiento gástrico de aquellos con alteraciones de acomodación.

Además, la EGG es una herramienta útil para evaluar el efecto de varios procinéticos en el tratamiento de pacientes con DF.

Creemos que en Chile faltan estudios prospectivos con EGG en pacientes con DF.

En conclusión, siendo la EGG un estudio no invasivo, fácil de realizar pareciera que estudiar pacientes con DF mediante este método es fácil y así demostrar disritmias gástricas de tal forma dar tratamientos con un sentido de mejorarlas y eventualmente poder controlar estos pacientes post tratamiento.

Dado que en el país solo hay un centro que cuenta con estos estudios, se ha dado poco a conocer su utilidad entre los médicos gastroenterólogos y por tanto su solicitud ha sido muy acotada, y se ha realizado más como investigación y en pacientes con otros trastornos motores como diabetes, esclerodermia.

Dado que se trata de un examen no invasivo y de bajo costo, deberíamos pensar en hacer mayor uso de él en pacientes con DF. Además de realizar estudios prospectivos con gran número de pacientes para así avalar en Chile estas técnicas y otros centros puedan contar con ella.

¿EN QUÉ CONSISTE EL TEST DE SACIEDAD U OTROS? ¿QUÉ MIDE Y CÓMO AYUDA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL?

En pacientes con síntomas dispépticos graves, en quienes se ha descartado organicidad con EDA e imágenes se puede recurrir a estudios enfocados a evidenciar alguno de los factores fisiopatológicos implicados en la DF.

Uno de ellos es el test de saciedad que permite evaluar la aparición de síntomas dispépticos frente a la distensión de la cámara gástrica mediante la ingesta de líquidos, agua o alguna solución con aporte calórico, en forma continua o intermitente, dependiendo del formato elegido. Normalmente el estómago puede distenderse para aceptar volúmenes altos, hasta 1.500 cc, sin generar aumento significativo de la presión intragástrica, sin embargo en los pacientes dispépticos en que está alterada la acomodación aparecen síntomas de saciedad o plenitud con volúmenes mucho menores.

Otro examen que puede complementar el estudio es el baróstato gástrico. Este examen consiste en introducir una sonda con un balón inflable dentro del estómago que tiene un sensor de presión y se conecta a una bomba de infusión que permite su inflado con aire. Este examen permite evaluar distintas características del estómago: compliance o distensibilidad gástrica, presencia de reflejos de acomodación, sensibilidad gástrica a la distensión y respuesta a intervención farmacológica.

Hay que tener en cuenta que estos estudios son de poca disponibilidad, no rutinarios, y muchas veces relegados sólo al ámbito de la investigación.

¿QUÉ ROL TIENE LA DIETA EN EL TRATAMIENTO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL?

Si bien la mayoría de los pacientes dispépticos señalan molestias relacionadas a las comidas, no hay evidencia firme que sustente las intervenciones dietéticas en la DF. Gran parte de las medidas que se toman, ya sea por parte de los propios pacientes o de sus tratantes, se basan en "intuición" o en base de experiencias propias o de terceros. Esto puede llevar a dietas de exclusión que terminan empeorando la calidad de vida o incluso deteriorando la salud. Y, si bien la restricción de alimentos puntuales en algunos casos puede llevar a alivio sintomático, la dieta por sí sola es insuficiente en la gran mayoría de los casos para proporcionar alivio sostenido de los síntomas.

Proteínas, lípidos, fibra y alcohol han demostrado influenciar el vaciamiento gástrico o la acomodación, siendo los lípidos los mayores moduladores de la motilidad intestinal. Se ha demostrado que la infusión de lípidos y ácido en el duodeno aumenta la sensibilidad y sensación de distensión gástrica. Además hay una compleja relación entre los nutrientes y la microbiota, que es un factor más dentro de los múltiples involucrados en la fisiopatología de la DF.

No solo el contenido de los alimentos induce la generación de síntomas: la velocidad y el volumen ingerido, así como la temperatura, también pueden repercutir en la acomodación gástrica, generando síntomas. Por último, factores cognitivos, como el gusto de la comida, o experiencias desagradables que conduzcan a ansiedad e hipervigilancia, también repercuten en los síntomas.

Hasta un 30% de los pacientes con DF refieren molestias con el gluten o el trigo, molestias que alivian al cesar su consumo. La dieta baja en FODMAPS no ha mostrado los resultados logrados en SII cuando se aplica a pacientes con DF, sin embargo hay estudios que muestran mejoría de síntomas. Hay que tener en cuenta que hay sobreposición de DF con enfermedad celíaca, o sensibilidad a gluten no celíaca, y más aún con SII, por lo que una intervención en la dieta puede estar influyendo tanto en la DF como en otra patología.

Con la poca evidencia disponible, no carece de sentido indicar medidas generales como disminuir el volumen de las porciones y la cantidad de lípidos en las comidas. La historia del paciente nos puede dar idea de alimentos gatillantes para disminuir su consumo en forma dirigida. No hay evidencia firme aún para recomendar una dieta libre de gluten para todos los pacientes dispépticos, y si bien una dieta baja en FODMAPS puede ayudar en el alivio de síntomas en algunos pacientes, es importante la guía y supervisión nutricional, evitando excluir alimentos basados en percepciones erróneas.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA EL SÍNDROME DE DISTRÉS POSTPRANDIAL?

Al igual que otras patologías del eje cerebro intestino, su curso tiende a ser crónico y en algunos casos difícil de tratar. Explicar el diagnóstico y entablar una buena relación médico-paciente es la base para un adecuado tratamiento. Si bien se recomiendan cambios del estilo de vida y dietéticos, su efectividad es variable en diversos estudios. Independiente del subtipo de DF, de encontrarse HP en el estudio endoscópico, debe siempre tratarse.

Se cree que la fisiopatología tras los distintos subtipos puede variar, así como su tratamiento. El síndrome de distrés posprandial, comentado más arriba en este manuscrito, es el más frecuente y se caracteriza por la saciedad precoz y pesadez abdominal. El uso de procinéticos ha demostrado mejorar la motilidad, hipersensibilidad a la distensión gástrica y la acomodación. Lamentablemente existen pocos estudios controlados contra placebo con procinéticos como domperidona o metoclopramida. La última, se ha asociado a efectos extrapiramidales así como arritmias cardíacas. Otros fármacos estudiados son inhibidores de la acetilcolinesterasa (acotiamida), antagonistas dopaminérgicos (itropida) y agonistas de receptores 5-HT₄ (tegaserod), ninguno de éstos disponible en nuestro medio. Un meta-análisis con más de 7.500 pacientes, si bien heterogéneos, mostró la eficacia de estos fármacos contra placebo, sin demostrar mayores efectos adversos.

En nuestro medio, los procinéticos más usados son la metoclopramida y domperidona, sin embargo, se debe tener precaución por su paso a la barrera hematoencefálica y riesgo de prolongación de QT. Dado lo anterior, se sugiere contar con un electrocardiograma basal previo a su uso y tener precaución con uso de medicamentos que inhiban potencialmente el citocromo CYP3A4. La dosis habitual de la domperidona pueden ser hasta 1 cápsula de 10 mg pre comidas hasta 3 veces al día (30 mg diarios).

Otra opción aprobada por la agencia europea de medicamentos, son aquellos derivados de antipsicóticos como la levosulpirida, isómero de la sulpirida. Esta ejerce su acción como procinético mediante un mecanismo dual, al ser antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 y agonista de los receptores serotoninérgicos 5HT4, confiriendo una acción facilitadora colinérgica. Su dosis habitual va de 25 mg al día hasta una dosis de 25 mg tres veces al día. Estudios han mostrado que esto favorece vaciamiento gástrico, reduce los síntomas dispépticos, y estudios comparativos han mostrado que posee un efecto similar o superior al de otros fármacos antagonistas dopaminérgicos con un perfil de seguridad similar o menor. Por lo anterior, este fármaco es una opción terapéutica útil en el manejo de los pacientes con dispepsia funcional, así como en pacientes con retraso del vaciamiento gástrico como la gastroparesia. Además, la levosulpirida por su efecto serotoninérgico puede mejorar estado anímico y ansioso de estos pacientes.

El uso de neuromoduladores como buspirona y la combinación con inhibidores de la bomba de protones (IBP) han mostrado mejorar los síntomas de este grupo de pacientes, lo que se comentará más adelante.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA EL SÍNDROME DE DOLOR EPIGÁSTRICO?

Al igual que en el subgrupo de pacientes con síndrome de distrés posprandial, lo más importante es la educación y establecer una relación médico paciente. Tras haber descartado otras causas de dolor epigástrico como un síndrome ulceroso, gastritis por HP, patología biliar, u otras, el tratamiento del dolor epigástrico se basa principalmente en el uso de IBP. Algunos estudios han mostrado una mayor secreción ácida, alteración en el vaciamiento gástrico así como de hipersensibilidad visceral. Dado lo anterior, la supresión ácida ya sea con IBP o inhibidores de histamina ha mostrado efecto sintomático. Además de disminuir la secreción ácida, estudios han mostrado un rol en disminuir la permeabilidad duodenal, la inflamación y la infiltración de eosinófilos y mastocitos cercanos a plexos de neuronas submucosas. Su efectividad ha sido mostrada en revisiones sistemáticas en pacientes dispépticos con HP negativo superando al placebo y con escasos efectos adversos. No se observó mayor efectividad de dosis bajas (20 mg) de omeprazol en comparación con dosis altas (40 mg). Otros meta-análisis no han mostrado diferencia entre los distintos IBP.

La sobreposición que existe entre el síndrome de distrés posprandial y el síndrome de dolor epigástrico hacen que muchas veces se combinen IBP con procinéticos. Éste combinación ha mostrado efectividad de hasta 85% en algunos grupos de pacientes con DF. Los neuromoduladores, usados habitualmente como segunda línea y que se comentarán más adelante, también ayudan en el manejo del dolor refractario (Fig. 2).

¿QUÉ HACER FRENTE A UNA DISPEPSIA FUNCIONAL REFRACTARIA? ¿QUÉ ROL TIENEN LOS NEUROMODULADORES?

No existe un consenso acerca de cuando calificar un cuadro de DF como refractaria. Se calcula que un 20-40% de los pacientes que no responden a tratamiento de primera línea (el cual varía según las recomendaciones internacionales de cada región) y un 25% de los pacientes que presentan síntomas más graves y persistentes en su evolución tendrán un curso refractario.

Los pacientes que tienen síntomas refractarios son candidatos a neuromodulación (NM), por su efecto de modulación del dolor a nivel periférico y sobre la motilidad gastrointestinal. Al iniciar estos medicamentos se recomienda instruir al paciente acerca de su perfil de seguridad, los posibles efectos adversos y explicar la racionalidad de su uso para que no exista confusión acerca de atribuir su dispepsia netamente a factores psicológicos.

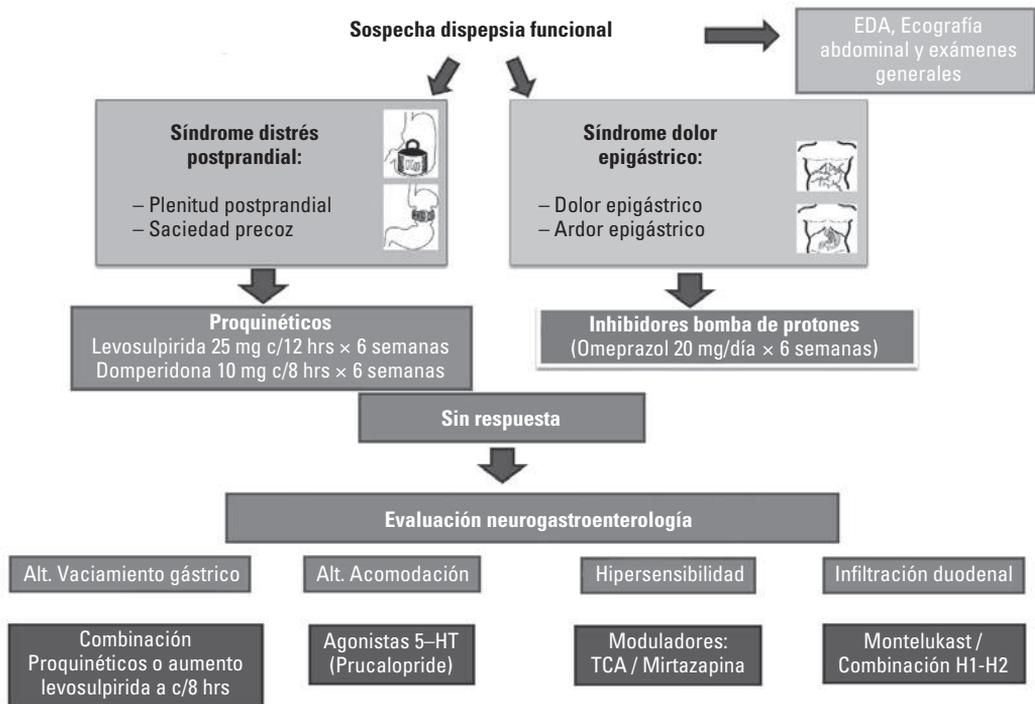


Figura 2. Propuesta de manejo inicial de la dispepsia funcional

Los NM con mayor evidencia son los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina e imipramina, con un NNT de 6. Se recomienda iniciar dosis bajas (12,5 mg) y titular hasta 25-50 mg diarios, pues sobre esta dosis no se ha observado beneficio y aumenta el riesgo de efectos adversos (somnia, mareos, boca seca, constipación, hiperfagia, disminución de la libido, etc).

Antipsicóticos como sulpirida 100 mg o levosulpirida 25 mg previo a las comidas también han demostrado beneficios pero en estudios pequeños y metodológicamente cuestionables.

Otros NM que han demostrado beneficios en estudios aislados y requieren más estudios para establecer su evidencia son la pregabalina 75 mg y la mirtazapina 15 mg, ésta última con beneficios especialmente a nivel de la acomodación gástrica y estimular el apetito, por tanto muy útil para la mejoría sintomática de la saciedad precoz, plenitud posprandial y baja de peso en los casos de mayor gravedad.

La terapia con neuromodulación, si tiene resultado favorable, debe continuarse por al menos 6 a 12 meses, posterior a este tiempo reevaluar si es posible la suspensión o disminuir dosis versus continuar con la terapia de mantención a largo plazo.

¿QUÉ EVIDENCIA EXISTE EN EL USO DE INMUNOMODULADORES Y BLOQUEO DE RECEPTORES DE HISTAMINA?

Como ya se ha expuesto anteriormente, se ha planteado como parte de la fisiopatología de la DF un clearance enlentecido de ácido a nivel duodenal y una hipersensibilidad

a la infusión de ácido gástrico, por lo que teóricamente el uso de bloqueadores de receptores de histamina tradicionales tendrían beneficio en esta patología. Este beneficio se ha observado comparado con placebo.

Además, se ha observado que la histamina es liberada por los mastocitos y la microbiota intestinal, por lo que estudios experimentales usando bloqueo dual de receptores de histamina (es decir tipo 1 y tipo 2) han mostrado resultados prometedores.

Otro target de tratamiento es la eosinofilia duodenal. El lircatelimab es un anticuerpo monoclonal contra SIGLEC-8 presente selectivamente en mastocitos y eosinófilos, que al ser usado en pacientes con recuento >30 eosinófilos por HPF gástricos o duodenales ha reportado una mejoría global del 50% de los síntomas en pacientes con DF.

¿QUÉ TERAPIAS NO TIENEN EVIDENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL?

Si bien en la práctica clínica usamos medicamentos orientados al control del ácido con buenos resultados, muchas de estas terapias no tienen evidencia favorable, como los antiácidos *over the counter*, alginatos, sucralfato y bismuto.

En estudios de metaanálisis en que se compararon las distintas terapias disponibles para DF versus placebo, no tuvieron un beneficio significativo los procinéticos como domperidona y metoclopramida. Respecto a los NM, los inhibidores de la recaptación de serotonina ya sea selectivos (sertralina, escitalopram), no selectivos (venlafaxina) y agonistas de receptores de serotonina 5HT1A (tandospirona, buspirona) no mostraron beneficio sobre placebo, sin embargo estos son ampliamente utilizados para el manejo de dolor crónico como en el SII y dolor de otros órganos, por lo que se necesitan más estudios antes de poder descartar su uso.

¿QUÉ EVIDENCIA EXISTE EN EL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL?

La psicoterapia es una intervención muy importante en los pacientes con DF. Esta enfermedad, al pertenecer al grupo de los trastornos de la Interacción intestino cerebro, está influenciado por el modelo biopsicosocial de estas enfermedades. La psicoterapia es útil en el manejo de estos factores psicosociales, el manejo del impacto de los síntomas de DF en la vida cotidiana y la identificación y tratamiento de comorbilidades psiquiátricas como trastornos del ánimo y de ansiedad, presentes de un 15 a un 70%. También encontramos tasas más altas versus la población general de abuso sexual, abuso físico y somatización. Las terapias que tienen grado de evidencia son la terapia psicodinámica, la terapia cognitivo-conductual, herramientas de manejo del estrés como el *mindfulness* y la hipnoterapia.

La acupuntura, tiene evidencia débil pero favorable para el manejo de la DF, según la revisión de Cochrane del año 2014.

Respecto a los suplementos herbales, existen metaanálisis que muestran cierta evidencia del uso de cápsulas de aceite de menta con alcaravea, Rikkunshito KAMPO y de hierbas chinas.

¿CUÁL ES EL ROL DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO?

La presencia de un equipo multidisciplinario es muy importante en el tratamiento y seguimientos de todos los trastornos de la interacción intestino cerebro. En el contexto de DF, se hace aún más relevante en los casos de cuadros refractarios.

El manejo multimodal por gastroenterólogo, nutricionista, psicólogos, terapeutas de dolor crónico, tiene mejores resultados versus el manejo por gastroenterólogo solo.

En cuadros de DF con baja de peso, es importante la guía del nutricionista acerca de como manejar la dieta además de la evaluación y búsqueda de un ARFID (traducido al español como desorden de ingesta alimentaria evitativa o restrictiva, trastorno de la conducta alimentaria incluido recientemente en el DSM-V)

¿CÓMO CONTROLAR Y SEGUIR A PACIENTES CON DISPEPSIA FUNCIONAL?

Los síntomas de DF varían en el tiempo. En un seguimiento a 5 años, se observó que aproximadamente 50% de los pacientes mejoraban sus síntomas o se volvían asintomáticos. En otro seguimiento de 10 años hasta 67% resuelve sus síntomas, 16 a 20% presentan síntomas persistentes y 32 a 35% presentan síntomas fluctuantes o nuevos, por la sobreposición que existe de la DF con otros TCII.

No existe un aumento de la mortalidad en relación a esta enfermedad. Por lo tanto, es fundamental tranquilizar al paciente, explicarle acerca de la benignidad de su patología, forjar una buena relación médico paciente y hacer el seguimiento según la evolución.

Bibliografía recomendada

- Basnayake C, Kamm MA, Stanley A, et al. Standard gastroenterologist versus multidisciplinary treatment for functional gastrointestinal disorders (MANTRA): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:890-9.
- Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* 2022 Sep;71(9):1697-723. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327737.
- Dellon ES, Peterson KA, Murray JA, et al. Anti-siglec-8 antibody for eosinophilic gastritis and duodenitis. *N Engl J Med.* 2020;383:1624-34.
- Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome Foundation working team report. *Gastroenterology.* 2018;154:1140-71.
- El-Serag HB, Talley NJ. Health-Related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:387-93.
- Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Fluctuation of gastrointestinal symptoms in the community: a 10-year longitudinal follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(8):1013-20.
- Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53:8-21.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.
- Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol.* 2022 Feb;57(2):47-61. doi: 10.1007/s00535-021-01843-7.
- Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, et al. Efficacy of the 5-HT1A agonist tansospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2779-787.
- Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017Jul;112(7):988-1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154. Epub 2017 Jun 20. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2017Sep;112(9):1484. PMID: 28631728.
- Potter MDE, Goodsall TM, Walker MM, et al. Dual histamine blockade for the treatment of adult functional dyspepsia: a single centre experience. *Gut.* 2020;69:966.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015; Sep;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26187502; PMCID: PMC4552923.
- Tack J, Tornblom H, Tan V, Carbone F. Evidence-Based and Emerging Dietary Approaches to Upper Disorders of Gut-Brain Interaction. *Am J Gastroenterol.* 2022; Jun 1;117(6):965-72. doi: 10.14309/ajg.0000000000001780. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35417429; PMCID: PMC9169754.
- Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multi-center, randomized, controlled study. *Gastroenterology.* 2015;149:340-9.e2.
- Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Vos R, et al. Abuse history, depression, and somatization are associated with gastric sensitivity and gastric emptying in functional dyspepsia. *Psychosom Med.* 2011;73:648-55.
- Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021; 9:307-31. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12061>
- Yang JW, Wang LQ, Zou X, et al. Effect of acupuncture for postprandial distress syndrome: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2020;172:777-85.



FAES FARMA