

Abordaje de la dispepsia

FISIOPATOLOGÍA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA *pág. 149*ABORDAJE *pág. 155*TRATAMIENTO *pág. 166*

MIGUEL MÍNGUEZ,
LIDIA MARTÍ
Y MAIA BOSCA

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Clínico de Valencia.
Valencia. España.

Fisiopatología de la dispepsia funcional

Puntos clave

Los síntomas que definen la dispepsia funcional (dolor y malestar en la zona superior del abdomen, náuseas, plenitud posprandial, saciedad precoz o distensión abdominal) no tienen un mecanismo fisiopatológico conocido.

El porcentaje de pacientes con dispepsia funcional que tienen retraso del vaciamiento gástrico a sólidos es muy variable (20-50%) y no existe una buena correlación entre el vaciamiento gástrico lento y los diferentes síntomas dispépsicos.

Actualmente, no existen evidencias suficientemente significativas como para relacionar la infección por *Helicobacter pylori* con la presencia de dispepsia funcional.

La tasa de síntomas de dispepsia funcional es significativamente más alta en los pacientes que han presentado una gastroenteritis aguda por *Salmonella enteritidis*.

Los pacientes con dispepsia funcional presentan una hipersensibilidad a la percepción en estómago proximal y distal.

Los síntomas que definen la dispepsia funcional (dolor y malestar en la zona superior del abdomen, náuseas, plenitud posprandial, saciedad precoz o distensión abdominal) no tienen un mecanismo fisiopatológico conocido. Se cree que, en pacientes con dispepsia funcional, alteraciones como el retraso del vaciamiento gástrico, la alteración de la acomodación del estómago a la comida, la hipersensibilidad gástrica a la distensión, la infección por *Helicobacter pylori*, los procesos postinfecciosos gastrointestinales, la hipersensibilidad duodenal al ácido o a los lípidos, la alteración motora duodenoyunal y/o una alteración del sistema nervioso autónomo y/o central serían los causantes de los síntomas. En función de los síntomas predominantes los mecanismos patogénicos serían diferentes.

Alteraciones motoras gastrointestinales

Retraso del vaciamiento gástrico

Clásicamente, se ha considerado que un retraso del vaciamiento gástrico a sólidos sería el causante de la mayoría de los síntomas en la dispepsia funcional. Sin embargo, la heterogeneidad de los diferentes estudios realizados (casuística, gravedad y frecuencia de los síntomas) y la variabilidad temporal de los síntomas han puesto de manifiesto 2 datos importantes: *a*) que el porcentaje de pacientes con dispepsia funcional que tienen retraso del vaciamiento gástrico a sólidos es muy variable (el 20-50%)¹⁻¹⁰ y *b*) que no existe una buena correlación entre esta alteración con los diferentes síntomas dispépsicos^{11,12} ni con la calidad de vida de los pacientes¹².

El vaciamiento gástrico a líquidos se ha asociado (con escasa potencia estadística) a síntomas dispépsicos como plenitud posprandial (*odds ratio* [OR] = 3,5; IC del 95%, 1,57-8,68) y saciedad precoz (OR = 1,9; IC del

95%, 1,9-3,3) en un estudio con una muestra poblacional importante¹³.

Alteración de la acomodación gástrica a la comida

El estómago proximal se relaja, acomodándose a la ingesta de la comida como un reservorio en el que incrementos de volumen no se acompañan de incrementos de presión. Esta propiedad es complementaria con la acción del estómago distal que actúa estableciendo gradientes de presión que permiten el paso de partículas a través del píloro (vaciamiento gástrico) únicamente cuando éstas tienen un tamaño suficientemente pequeño. Estudios realizados en pacientes con dispepsia funcional mediante barostato gástrico, técnicas isotópicas o tomografía computarizada ponen de manifiesto que la acomodación del estómago proximal está alterada hasta en el 40% de los pacientes¹⁴⁻¹⁷. Este fenómeno produciría un incremento de la presión gástrica que estimularía los tensorreceptores de la pared y desencadenaría los síntomas. Sin embargo, la relación entre los síntomas y las alteraciones presivas son poco significativas¹⁵⁻¹⁷. Únicamente se observa una relación entre la saciedad precoz y el descenso de la acomodación¹⁴.

Alteración de la motilidad antroduodenoyunal

Aunque se ha encontrado una disminución de la motilidad antral en pacientes con dispepsia funcional¹⁸, no se han podido relacionar las alteraciones motoras con los síntomas clínicos¹⁹.

Infección por *Helicobacter pylori*

Existen múltiples estudios que han evaluado la relación entre infección por *H. pylori*, síntomas de dispepsia funcional y mecanismos fisiopatológicos implicados. Sin embargo, la

gran diversidad en los diseños, tamaños muestrales etc. hace difícil sacar resultados concluyentes. En la actualidad, estudios con suficiente tamaño poblacional no han podido demostrar la existencia de correlación entre infección y síntomas²⁰⁻²². Un metaanálisis que evaluaba únicamente los estudios controlados y aleatorizados²³ puso de manifiesto la poca consistencia que tenía la erradicación del *H. pylori* para conseguir la desaparición de los síntomas dispépsicos, y en una revisión de la Cochrane²⁴ se demuestra cómo el tratamiento erradicador reduce los síntomas de dispepsia funcional muy discretamente (riesgo relativo [RR] = 0,91; IC del 95%, 0,86-0,95). Estudios con seguimiento a largo plazo han demostrado que a los 12 meses no se observan diferencias entre pacientes erradicados o pacientes tratados con placebo²⁵. Sin embargo, estudios con 5 años de seguimiento han evidenciado que los pacientes no erradicados presentaron un porcentaje de síntomas dispépsicos mayor (el 32,5 frente al 9,5%), mayor necesidad de toma de fármacos y, además, algunos habían desarrollado enfermedad ulcerosa péptica²⁶. El análisis de correlación entre síntomas dispépsicos, presencia o no de *H. pylori* y alteración en el vaciamiento gástrico, umbral sensitivo a la distensión o acomodación gástrica tras la ingesta no ha podido demostrar diferencias significativas²⁷.

Dispepsia postinfecciones gastrointestinales

Recientemente, se ha publicado un estudio español²⁸ en el que se analiza la presencia de dispepsia funcional en un grupo de 677 pacientes que presentaron un brote de gastroenteritis por *Salmonella enteritidis* (la misma cepa y el mismo tiempo de infección) frente a un grupo de 1.201 pacientes control. La prevalencia de síntomas antes del cuadro infeccioso fue similar en ambos grupos, sin embargo, a los 3, 6 y 12 meses del proceso infeccioso la tasa de síntomas de dispepsia funcional fue significativamente más alta en los pacientes expuestos, de tal manera que el riesgo relativo de desarrollar síntomas de dispepsia al año fue del 5,2% (IC del 95%, 2,7-9,8). Estos datos poseen una gran importancia, dado lo difícil que es poder realizar un estudio de gran tamaño muestral, homogéneo y con un seguimiento a largo plazo de estas características. Sin embargo, por la naturaleza del estudio no es posible conocer el mecanismo a través del cual el agente infeccioso produce los síntomas.

Hipersensibilidad visceral

Los síntomas dispépsicos frecuentemente se producen o intensifican tras la ingesta de alimentos, por lo que una de las hipótesis más interesantes indica que un incremento de la sensibilidad al volumen, consistencia o características químicas del contenido podría justificar la aparición de estos síntomas. Comparados con los pacientes control, los pacientes con dispepsia funcional son más sensibles al estímulo del estómago proximal mediante distensión de un balón tanto a estímulos isóbaros como isovolumétricos, hasta el punto de que se ha llamado a esta situación "síndrome del estómago irritable"²⁹. Estudios recientes³⁰ han demostrado que los pacientes con dispepsia funcional presentan una hipersensibilidad a la percepción en el estómago proximal y distal, y que la relajación refleja del *fundus* gástrico tras la distensión del antro con un balón o tras la ingesta de nutrientes está alterada. Estos resultados ayudan a entender la complejidad de la interrelación entre disfunción fúndica e hipersensibilidad antral y fúndica. Aunque los resultados deben ser analizados con precaución por el escaso número de pacientes analizados y la metodología utilizada (perfusión por sonda), la infusión de lípidos en duodeno^{31,32}, pero no de glucosa, produce en pacientes con dispepsia funcional síntomas dispépsicos a menores volúmenes de instilación que en los pacientes control. La exposición al ácido y su aclaramiento en el duodeno en pacientes con dispepsia funcional está alterado, y los pacientes presentan una hipersensibilidad en forma de náuseas^{33,34}.

Alteración del sistema nervioso y psicopatología

Sistema nervioso autonómico

Se ha propuesto, en diferentes estudios, que una disfunción eferente vagal sería la responsable de las alteraciones en la actividad motora antral y en la disfunción de la acomodación del *fundus* en los pacientes con dispepsia funcional^{35,36}. Se piensa que estas alteraciones podrían deberse a factores psicopatológicos que a través de la vía vagal producirían los síntomas dispépsicos.

Sistema nervioso central

Históricamente, se ha relacionado positivamente la existencia de factores psicopatológi-

Lectura rápida



En un porcentaje elevado de pacientes con dispepsia funcional (30-50%) se observa un retraso en el vaciamiento gástrico a sólidos y a líquidos, sin embargo, no existe una adecuada correlación entre estos hallazgos y la presencia de síntomas.

El 40% de los pacientes con dispepsia funcional presenta alteraciones en la acomodación del estómago proximal, sin embargo la relación entre los síntomas y las alteraciones presivas son poco significativas.

La mayoría de estudios no ha logrado establecer diferencias significativas entre los síntomas que presentan pacientes con y sin *H. pylori*.

En estudios prospectivos con un año de seguimiento se observa que los síntomas dispépsicos en pacientes en los que se erradicó el *H. pylori* no difieren de los que presentan los pacientes en los que no se erradicó.

Estudios realizados a largo plazo (5 años) ponen de manifiesto que los pacientes en los que se erradicó el *H. pylori* presentan menos síntomas dispépsicos, han precisado tomar menos medicación y tienen un menor porcentaje de úlcera péptica.

El riesgo relativo de desarrollar síntomas de dispepsia al año de presentar una gastroenteritis por *Salmonella enteritidis* es del 5,2%.



Lectura rápida



Los pacientes con dispepsia funcional son más sensibles al estímulo del estómago proximal mediante distensión de un balón, tanto a estímulos isóbaros como isovolumétricos, hasta el punto de que se ha llamado a esta situación "síndrome del estómago irritable".

Los pacientes con dispepsia funcional presentan una hipersensibilidad a la percepción en estómago proximal y distal, y la relajación refleja del fondo gástrico tras la distensión del antro con un balón o tras la ingesta de nutrientes está alterada.

En un intento por agrupar complejos sintomáticos con hallazgos fisiopatológicos, se han podido agrupar a los pacientes con dispepsia funcional en 4 grupos. a) pacientes que clínicamente presentan, fundamentalmente, náuseas, vómitos, saciedad precoz y pérdida de peso; b) pacientes que, predominantemente, presentan plenitud posprandial e hinchazón abdominal; c) pacientes con dolor abdominal y d) pacientes con eructos como síntoma predominante.

cos con síntomas dispépsicos. Recientemente³⁷, en un intento de conseguir asociar la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la dispepsia funcional con diferentes mecanismos fisiopatológicos y psicopatológicos, se analizó clínicamente a 438 pacientes diagnosticados de dispepsia funcional y, tras los resultados de test exploratorios funcionales y psicológicos, se caracterizaron 4 grupos, cada uno de ellos asociados a un patrón diferente: a) pacientes que clínicamente presentan, fundamentalmente, náuseas, vómitos, saciedad precoz y pérdida de peso; b) pacientes que, predominantemente, presentan plenitud posprandial e hinchazón abdominal; c) pacientes con dolor abdominal y d) pacientes con eructos como síntoma predominante. Los subgrupos 1 y 2 se caracterizan por un retraso del vaciamiento gástrico; el subgrupo 1 se asocia a jóvenes, mujeres y enfermedades conductuales. Los subgrupos 3 y 4 se asocian a hipersensibilidad gástrica y el subgrupo 3 también se relaciona con la existencia de psicopatología y somatización. Estos resultados, aunque deben confirmarse por otros grupos de trabajo, facilitan la comprensión y posiblemente el tratamiento de pacientes con unas manifestaciones tan heterogéneas.

Factores genéticos

Recientemente se ha publicado el primer artículo que encuentra una asociación entre dispepsia funcional y un polimorfismo genético específico³⁸. El gen estudiado, *GNB3*, se asocia a depresión, incremento de la inmunidad celular y alteración de los alfa-2-receptores. El estado de portador *GNB3 825C* se asocia con la presencia de dispepsia funcional. Estos resultados, inexplicables para los propios investigadores, deben confirmarse por otros grupos de trabajo.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Metaanálisis
■ Epidemiología

1. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Reuter C, Leverkus F. Frequency of idiopathic gastric stasis and intestinal transit disorders in essential dyspepsia. *J Clin Gastroenterol.* 1989; 11:163-8.
2. Jian R, Ducrot F, Ruskone A, et al. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia: a double-blind placebo-controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci.* 1989;34:657-64.
3. Talley NJ, Shuter B, McCrudden G, et al. Lack of association between gastric emptying of solids and symptoms in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol.* 1989;11:625-30.
4. Waldron B, Cullen PT, Kumar R, et al. Evidence for hypomotility in non-ulcer dyspepsia: a prospective multifactorial study. *Gut.* 1991;32:246-51.
5. Klauser AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. What is behind dyspepsia?. *Dig Dis Sci.* 1993;38:47-54.
6. Scott AM, Kellow JE, Shuter B, et al. Intra-gastric distribution and gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia: Lack of influence of symptom subgroups and *H. pylori*-associated gastritis. *Dig Dis Sci.* 1993;38:2247-54.
7. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 1996;110:1036-42.
8. Maes BD, Ghoo YF, Hiele MI, Rutgeerts PJ. Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1158-62.
9. Quartero AO, De Wit NJ, Lodder AC, et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 1998;43:2028-33.
10. Perri F, Clemente R, Festa V, et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2082-8.
11. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:1422-8.
12. ● Talley NJ, Locke III GR, Lahr B, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying and impaired quality of life. *Gut.* [serie en Internet] 2005 Dec; doi:10.1136/gut.2005.078634.
13. ● Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:783-8.
14. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 1998;115:1346-52.
15. Kim DY, Delgado-Aros S, Camilleri M, et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3099-105.
16. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Kuiken SD, Heisterkamp SH, Tytgat GN. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:40-8.
17. Piessevaux H, Tack J, Walrand S, Pauwels S, Geubel A. Intra-gastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2003;15:447-55.
18. Camilleri M, Brown ML, Malagelada JR. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility. *Gastroenterology.* 1986;91:94-9.
19. Wilmer A, Van Cutsem E, Andrioli A, Tack J, Coremans G, Janssens J. Ambulatory gastrojejunal manometry in severe motility-like dyspepsia: lack of correlation between dysmotility, symptoms, and gastric emptying. *Gut.* 1998;42:235-42.
20. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB, et al. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut.* 1999;44:55-64.
21. Rhee PL, Kim YH, Son HJ, et al. Lack of association of *Helicobacter pylori* infection with gastric hypersensitivity or delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3165-9.
22. Sarnelli G, Janssens J, Tack J. *Helicobacter pylori* is not associated with symptoms and pathophysiological mechanisms of functional dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 2003;48:2229-36.
23. ● Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2001;134:361-9.
24. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2621-6.
25. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, Vanjaka A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1963-9.
26. McNamara D, Buckley M, Gilvarry J, O'Morain C. Does *Helicobacter pylori* eradication affect symptoms in nonulcer

Bibliografía recomendada

- dyspepsia: a 5-year follow-up study. *Helicobacter*. 2002;7:317-21.
27. Sarnelli G, Cuomo R, Janssens J, Tack J. Symptom patterns and pathophysiological mechanisms in dyspeptic patients with and without *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 2003;48:2229-36.
28. ● Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella gastroenteritis* outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:98-104.
29. Lemann M, Dederding JP, Flourie B, et al. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1249-54.
30. ●● Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124:1220-9.
31. Barbera R, Feinle C, Read NW. Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:1051-7.
32. Barbera R, Feinle C, Read NW. Nutrient-specific modulation of gastric mechanosensitivity in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1636-41.
33. Samsom M, Verhagen MA, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJPM. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology*. 1999;116:515-20.
34. Lee K, Demarchi B, Demedts I, et al. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1765-73.
35. Hausken T, Svebak S, Wilhelmsen I, et al. Low vagal tone and antral dysmotility in patients with functional dyspepsia. *Psychosom Med*. 1993;55:12-22.
36. Troncon LE, Thompson DG, Ahluwalia NK, Barlow J, Heggie L. Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility like functional dyspepsia and after vagotomy. *Gut*. 1995;37:17-22.
37. Fischler B, Tack J, De Gucht V, et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124:903-10.
38. Holtmann G, Siffert W, Haag S, et al. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;126:971-9.

Talley NJ, Locke Iii GR, Lahr B, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying and impaired quality of life. *Gut*. [serie en Internet] 2005 Dec; doi:10.1136/gut.2005.078634.

Estudia, en un número muy importante de pacientes, la relación existente entre vaciamiento gástrico a sólidos y síntomas dispépsicos, así como el vaciamiento y la calidad de vida de los pacientes.

Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:783-8.

Estudio realizado en un número muy importante de pacientes, en los que se demuestra la relación existente entre vaciamiento gástrico a sólidos y a líquidos con síntomas dispépsicos.

Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella gastroenteritis* outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:98-104.

*Estudio epidemiológico bien diseñado, con un tamaño muestral grande, que evidencia la relación entre infección por *Salmonella* y la aparición de síntomas de dispepsia funcional. Asimismo permite afirmar que los síntomas se mantienen, como mínimo, hasta un año después de la infección.*

Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124:1220-9.

Estudio clínico, perfectamente diseñado, que pone de manifiesto la interrelación entre fenómenos motores, sensitivos y su respuesta a la distensión y a la perfusión de nutrientes. Los resultados demuestran, de forma evidente, no sólo la existencia de hipersensibilidad del fundus y del antro frente a estímulos en pacientes con dispepsia funcional, sino también la alteración de la acomodación fúndica como respuesta refleja a la distensión antral en estos pacientes.

Fischler B, Tack J, De Gucht V, et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124:903-10.

Estudio realizado en un número importante de pacientes que logra subclasificar 4 grupos de pacientes con dispepsia funcional en función de los síntomas predominantes y relacionarlos con diferentes alteraciones fisiopatológicas y/o psicológicas.