

Hospital Provincial del Centenario de Rosario

*Servicio de Gastroenterología y Hepatología*



22/08/2007  
FEDERICO TANNO



# Caso clínico

Paciente de 59 años, mujer, diagnóstico de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 100 ug/día, que consulta por **distensión abdominal postprandial, saciedad precoz, molestia epigástrica, eructos y a veces náuseas**

Estos síntomas los presenta desde hace años pero desde hace 3 meses se hacen más intensos

Lo relaciona con distintos tipos de comidas las cuales las fue eliminando progresivamente y actualmente presenta una dieta muy restringida

**Apetito conservado**

Niega pérdida de peso, aumento 3 kilos en los últimos meses a pesar de dieta estricta

Constipación crónica, sin cambios en el ritmo evacuatorio

Paciente separada, vive con una hija de 27 años, trabaja de costurera, refiere ser una persona nerviosa

EF: leve sobrepeso, resto normal

Se realiza ecografía abdominal: normal

Laboratorio: leve anemia (Hto: 34), VES: 26, resto normal

Es medicada con omeprazol, cinitapride

Es reevaluada 4 semanas mas tarde sin mejoría en el tratamiento.

Se decide realizar VEDA. La paciente insiste en que “*algo debe tener*”

**VEDA: normal**

Se agrega levosulpirida

Cuatro semanas después es re-evaluada.  
Refiere LEVE mejoría de los síntomas pero  
persistencia del malestar

Se rota a sulpirida y se agrega clonacepam  
0.125 mg a la mañana y 0.25 mg/noche.

Se deriva a psicoterapia.

🚧 Vuelve a la consulta después de tres meses

🚧 Refiere que presentó gran mejoría de los síntomas con la última medicación pero cuando se le acabaron los síntomas volvieron

🚧 Refiere haber suspendido la psicoterapia “porque el psicólogo se quedaba callado sin decir nada toda la hora”

🚧 Explico nuevamente en que consiste la enfermedad. Doy muestras de cinitapride, levosulpirida.

🚧 No vuelve mas a la consulta.

# *Dispepsia funcional*



It's good there is **Alka-Seltzer**



A pesar de los numerosos consensos no existe una definición estandarizada aplicable a todas las poblaciones

### Definición

Dolor crónico o recurrente abdominal alto en ausencia de causas estructurales conocidas y sin síntomas de colon irritable

**Functional gastroduodenal disorders**

**Gut 1999**



*Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN*



Mortalidad

Calidad de vida

**Epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders**

*Chang L.*

*Aliment Pharmacol Ther* 2004

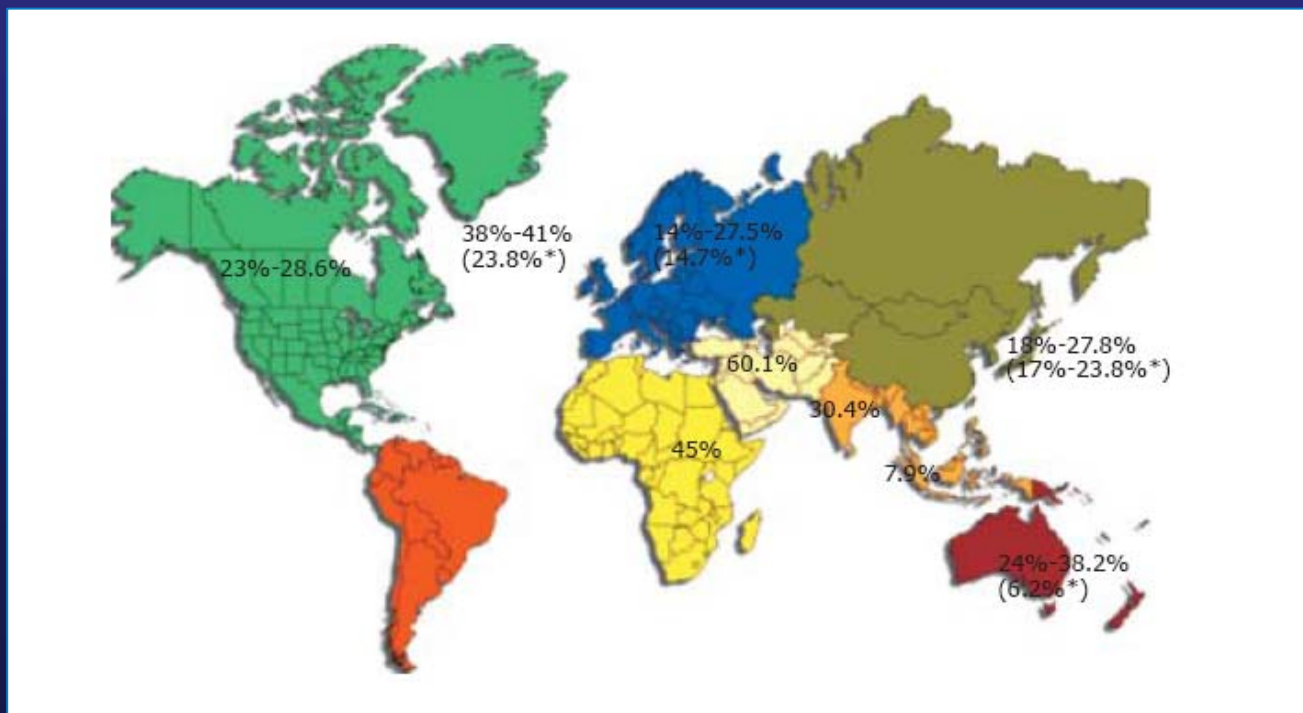




## EPIDEMIOLOGÍA

2-5% de las consultas a generalistas

Mayor causa de pérdida económica en USA

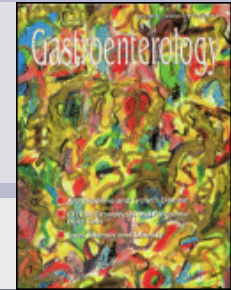




## **G-protein beta-3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia**

*Holtmann G et al*

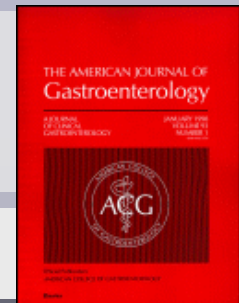
*Gastroenterology* 2004



## **Study of Candidate Genotypes Associated with Dyspepsia in a US. Community**

*Camilleri CE et al.*

*Am J Gastroenterol* 2006





Hipersensibilidad duodenal a los ácidos o nutrientes

Vaciado gástrico retrasado

Hipersensibilidad a la distensión gástrica

Motilidad duodeno-  
yeyunal anormal

**Dispepsia funcional**

**Fisiopatología**

Disfunción del SNC

Infección por *Helicobacter pylori*

Acomodamiento inapropiado de la parte proximal del estomago post-prandial



Pacientes con dispepsia

Retraso del vaciado gástrico

25% - 40%

**Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia.**

*Stanghellini V et al.*

Gastroenterology 1996



**Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis**

*Quartero AO et al.*

Dig Dis Sci 1998



Saciedad precoz

Eructos

Molestia abdominal

Nauseas

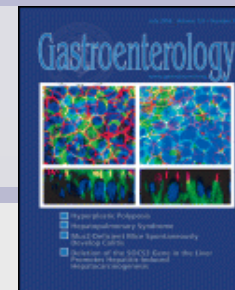
Vómitos



**Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia.**

*Delgado-Aros S et al.*

*Gastroenterology* 2004



Vaciado precoz

Proquinéticos pueden empeorar los síntomas



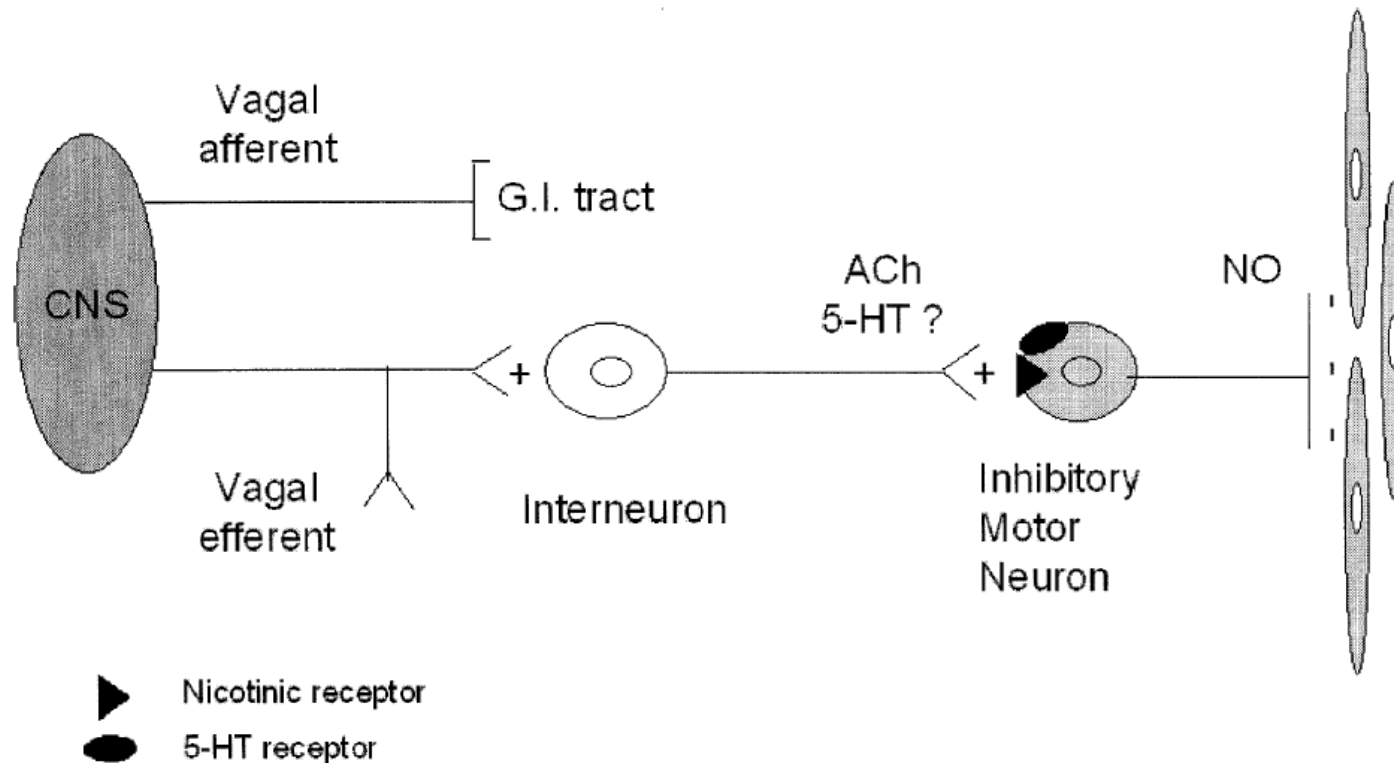
Acomodación inapropiada de la parte proximal del estomago luego de la ingesta

Especialización motora del estomago

Reservorio

Grandes volúmenes

Mínimo aumento de la presión intragástrica.



duodeno



Acomodación inapropiada de la parte proximal del estomago luego de la ingesta

Pacientes con dispepsia

Distribución anómala del bolo alimenticio en el estomago

Esto ha sido demostrado en distintos estudios con distintas tecnologías

Barostato electrónico

SPECT

Ultrasonografía

Scintigrafía

Métodos no imagenológicos



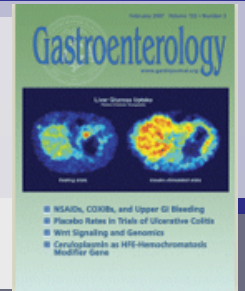


Acomodación inapropiada de la parte proximal del estomago luego de la ingesta

### Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia

*Tack J et al.*

**Gastroenterology 1998**



### Responses to gastric distension in functional dyspepsia

*Salet GA et al.*

**Gut 1998**



### Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of Helicobacter pylori infection and vagal function

*Thumshirn M et al.*

**Gut 1999**



Demostraron relación entre los hallazgos y síntomas de dispepsia en un 40% de los pacientes



Acomodación inapropiada de la parte proximal del estomago luego de la ingesta

### The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspeptics



Boeckxstaens GE et al.

Am J Gastroenterol 2002

No encontró relación



## Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia

*Mayer EA et al.*

**Gastroenterology 1994**

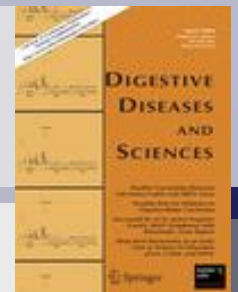


En la década pasada se sugería como eje principal de la fisiopatología

## Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia: the irritable stomach syndrome

Lemann M et al.

**Dig Dis Sci 1991**



Se demostró que pacientes con dispepsia tenían un umbral del dolor menor que sujetos normales ante la distensión de un balón intragástrico

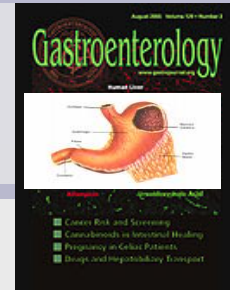


**El lugar de esta anomalía no está claro**

**Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders**

*Mayer E et al.*

*Gastroenterology 2002*



**Hay evidencia que sugiere que en SNC junto a una hiperexcitabilidad de los aferentes viscerales**

**Trastorno neurológico periférico**



Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in **non-consulters with dyspepsia and healthy controls**



*Holtmann G et al.*

**Gut 2000**

Existe en pacientes con dispepsia funcional no “POLICONULTADORES”, sin bias de referencia ni de personalidad



**Does Helicobacter pylori infection increase gastric sensitivity?**

*Mearin F et al.*



**Gastric**

**at 1995**



**Gastric accommodation and the roles of Helicobacter pylori infection and vagal function**

*Thumshirn M et al.*

**roles of**

**Gut 1999**





## Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia

*Tack J et al.*

**Gastroenterology 2001**



Hipersensibilidad a la distensión gástrica es el 34% con dispepsia



## Sensibilidad incrementada a nutrientes



**Muchos pacientes refieren exacerbación de los síntomas después de ingestas ricas en lípidos**

**Alta proporción de estos pacientes demostraron un incremento de la sensibilidad gastroduodenal**



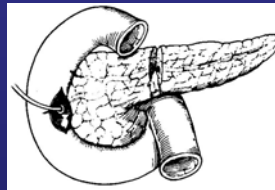
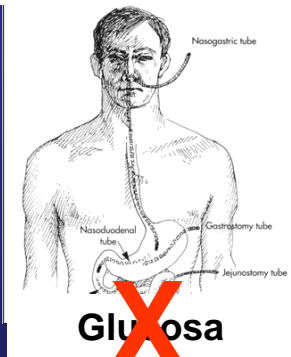
## Nutrient-specific modulation of gastric mechanosensitivity in patients with functional dyspepsia.



Dig Dis Sci 1995

Barbera R et al.

### Infusión de lípidos



Duodeno



Distensión gástrica

Pacientes con dispepsia

Sujetos ~~sanos~~

Dexloxiglumine

antagonista del receptor CCK-A

Rol de este receptor en la patogenia



## Sensibilidad incrementada al ácido

- La secreción acida es normal en la mayoría de los pacientes
- No existen alteraciones de la mucosa que la justifique

**Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients**



*Samsom M et al.*

Gastroenterology 1999

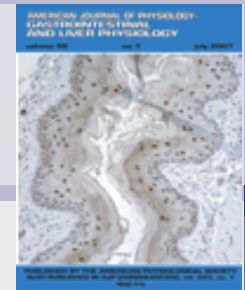
- Clearance anormal del ácido en duodeno
- Disminución de la respuesta motora duodenal al ácido



## Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects

*Magnus Simre'n, et al.*

*Am J Physiol Gastrointest  
Liver Physiol 2003*



**Afectando la motilidad antroduodenoyeyunal**

## Effect of inhibition of gastric acid secretion on antropyloroduodenal motor activity and duodenal acid hypersensitivity in functional dyspepsia

*Schwartz MP et al.*

*Aliment Pharmacol Ther 2001*



**La respuesta terapéutica a los IBP fue modesta**



**Pacientes dispépticos**



**Reflujo gastro-esofágico**

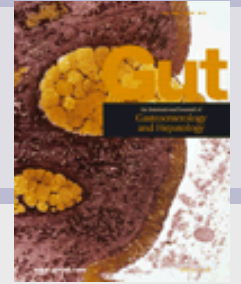


**Sin ardor retroesternal y sin esofagitis erosiva**

**Se beneficia con los IBP**



### Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia



*Stanghellini Vet al.*

Gut 1992

Estudios manométricos han demostrado que la hipomotilidad antral es común en pacientes con dispepsia

### Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory

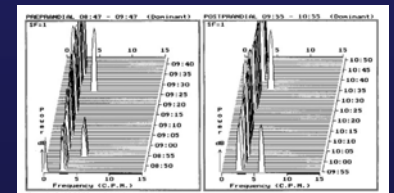


*Camilleri M et al.*

Gastroenterology 1998

Anormalidades de la actividad mioeléctrica gástrica

Electrogastrografía cutánea



65% de los pacientes con dispepsia funcional



## Fase de contractibilidad post-prandial del estómago proximal NO suprimida

Además de la relajación del estómago proximal después de la ingesta existen otros aspectos menos estudiados

**Unsuppressed postprandial phasic contractility in the proximal stomach in functional dyspepsia: relevance to symptoms**



*Simren M et al.*

*Am J Gastroenterol 2003*

Con la técnica del barostato se identificaron fases de fluctuaciones de volumen, reflejando contracciones superimpuestas en un estado de relajación

Podría estar involucrado en el proceso de vaciado gástrico



## Systematic review of the epidemiological evidence on Helicobacter pylori infection and nonulcer or uninvestigated dyspepsia

*Danesh J et al.*

Arch Intern Med 2000



Encontró que no hay evidencia de una asociación fuerte pero no se puede descartar una asociación moderada

## Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia.

*Talley NJ et al.*

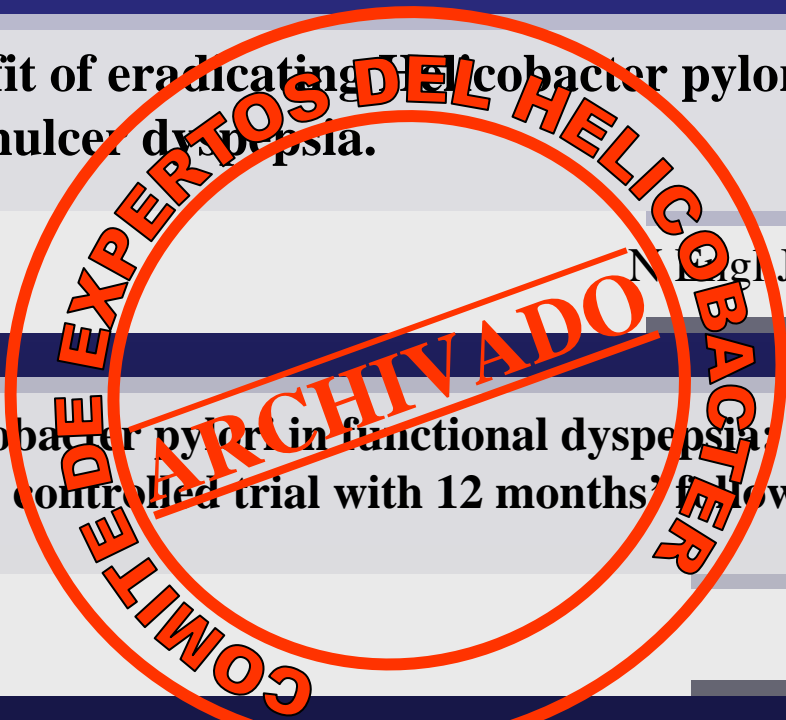
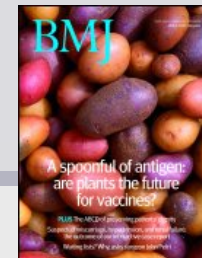
N Engl J Med 1999



## Eradication of Helicobacter pylori in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up.

*Talley NJ et al.*

BMJ 1999





## Desregulación del sistema nervioso central y autónomo

### Neurohormonal factors in functional dyspepsia: insights on pathophysiological mechanisms

*Greydanus MP et al*

Gastroenterology 1991



### Autonomic function in patients with functional dyspepsia assessed by 24-hour heart rate variability

*De Silva LO et al*

Dig Dis Sci 2002



Disfunción en el eferente vagal

Alteración en la acomodación



La patogénesis es oscura pero se ha propuesto un origen inflamatorio o postinfeccioso

**Viral gastroparesis: a subgroup of idiopathic gastroparesis-clinical characteristics and long-term outcomes.**

*Bityutskiy LP et al.*

Am J Gastroenterol 1997



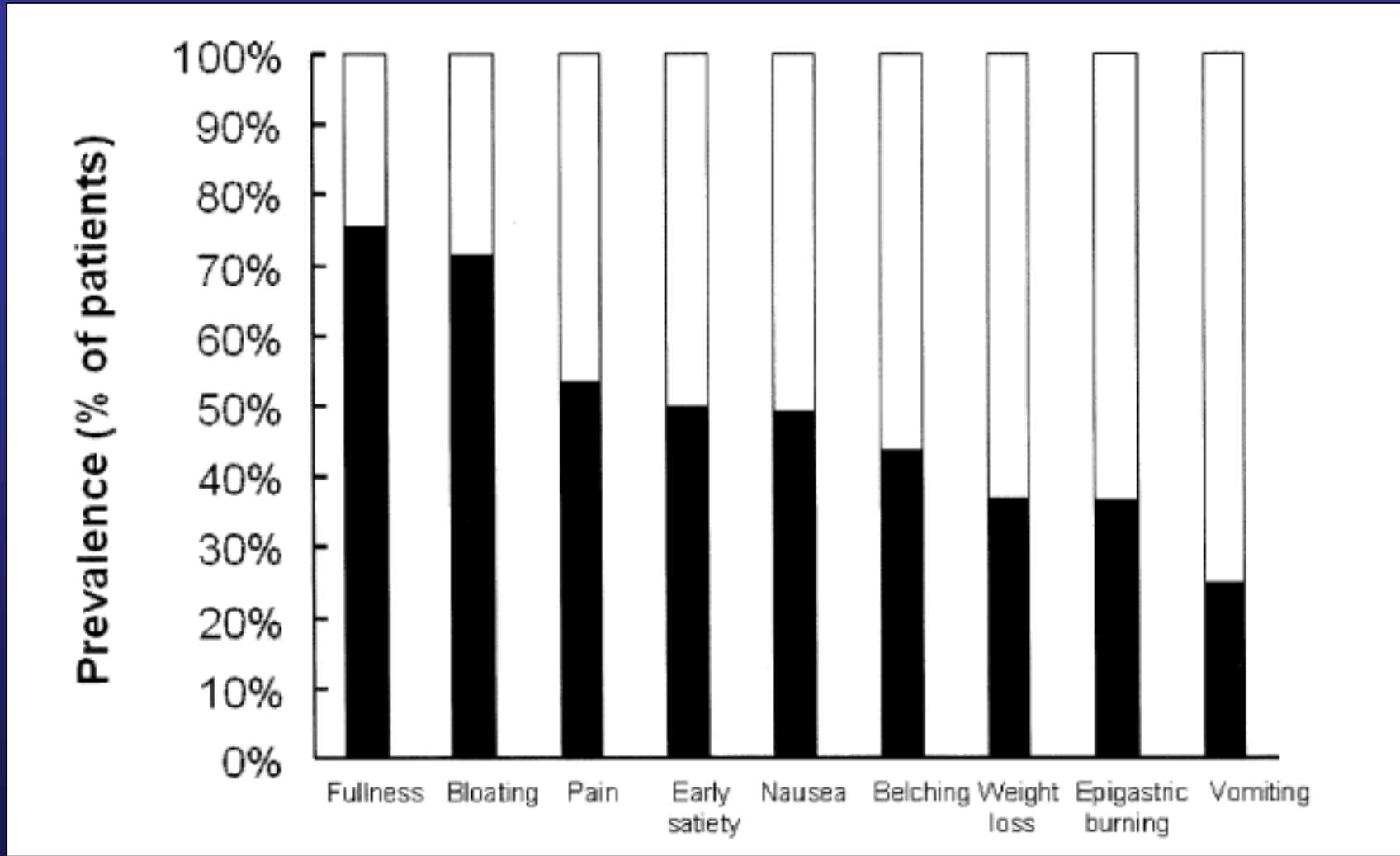
Patogénesis

Factores psicológicos

ROL

Factores psicológicos

Modulador de la enfermedad



**Superposición dispepsia e intestino irritable 46%**



**Clínica**

**Síntomas de alarma**

**Laboratorio: inespecífico**

**VEDA**



**En casos puntuales:**

- **Ecografía**
- **TAC**
- **Transito de ID**
- **Biopsia duodenal**
- **PHmetria**

**Edad joven**

**No toma AINE**

**No síntomas de alarma**

**No VEDA**



- Cambios en el estilo de vida
- Dieta

No han sido e



ológico hacerlo



**Table 1 Drug therapies used in the therapy of functional dyspepsia**

Acid suppression therapy

Proton pump inhibitors<sup>1</sup>

Omeprazole

Lansoprazole

H2 blockers

Cimetidine

Ranitidine

Famotidine

Simethicone

Herbal therapies

Iberogast (Iberis, peppermint, Camomille)

Artichoke leaf extract

Xinwei decoction

Ganaton (itopride hydrochloride)

Capsaicin

Motility agents

Cisapride

Domperidone

Mosapride

Erythromycin

*H pylori* eradication

Antidepressants

Serotonin reuptake inhibitors (SSRI)

Amitriptyline

Placebo



## Drogas ácido supresoras

**Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia:  
double-blind, randomized, placebo-controlled trial**

*Talley NJ et al*

Aliment Pharmacol Ther 1998



**Mostró una mejoría del 15% con respecto al placebo en un subgrupo reflux-like dyspepsia**

**Dysmotility-like dyspepsia no mostró mejoría**



## Drogas acido supresoras

A randomized trial comparing **omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo** in *helicobacter pylori* negative, primary care patients with **dyspepsia**: the CADET-HN Study



*Veldhuyzen van Zanten et al.*

*Am J Gastroenterol 2005*

**Table 3** Role of acid suppression using PPI in functional dyspepsia

Author	Name of study	Year	Type of study	PPI	No pts	Follow-up	Response
Bolling-Sternevald	PILOT	1996	Multicenter	Omeprazole vs placebo	197	2 wk	Yes
Jones		1997	Multicenter	Lanzoprazole vs ranitidine	432	4 wk	L better than R
Talley	BOND	1998	Multicenter	Omeprazole vs placebo	642	4 wk	Yes
Talley	OPERA	1998	Multicenter	Omeprazole vs placebo	606	4 wk	No
Meineche-Schmidt	ENCORE	1999	Multicenter	Omeprazole vs placebo	567	3 mo	Yes
Peura		2004	Singlecenter	Lanzoprazole vs placebo	921	8 wk	Yes
Veldhuyzen	CADET-HN	2005	Multicenter	Omeprazole (O), ranitidine (R), cisapride(C), placebo	512	4 wk	O better than R, C or placebo



## Proquinéticos

Son las drogas mas usadas en la dispepsia después de los IBP

Aceleran el vaciado gástrico

Mejoran acomodamiento

Existen muchos trabajos en la literatura pero con diseño mediocre:

- Seguimiento corto
- Incluyen pacientes con

- Metoclopramida
- Cisapride
- Mosapride citrate
- Itopride hydrochloride
- Domperidona

Efficacy of cisapride  
(nonulcer) dyspepsia

*Veldhuyzen van Zanten et al.*

Am J Gastroenterol 2001





## Erradicación del Helicobacter Pylori

Varios trabajos randomizados, multicéntricos, controlados, doble ciego negativos

Absence of H. pylori

Talley N

Table 2 Role of *H pylori* eradication in functional dyspepsia

Author	Name of study (if any)	Year	Type of study	No pts	Follow-up (mo)	Response
Mc Coll		1998	Singlecenter	218	12	Yes
Blum	OCAV	1998	Multicenter	438	12	No
Talley	ORCHID	1999	Multicenter	278	12	No
Talley		1999	Multicenter	170	12	No
Malfertheiner	ELAN	2001	Multicenter	180	12	Yes
Koelz	FROSCH	2003	Multicenter	181	6	No





## Antidepresivos

### Antidepressants for functional gastrointestinal syndromes

*Clouse RE*

Dig Dis Sci 1994



Existe evidencia que pueden ser útiles

Se usan en menor dosis

Mecanismo propuesto: aumento en el umbral sensitivo del dolor



## Antidepresivos

**5-hydroxytryptamine is involved in the gastric accommodation reflex in man**

*Tack J et al.*

Neurogastroenterol Motil 1998



**Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han probado ser efectivos.**

**Aumentan la disponibilidad del 5HT no solo en el SNC sino también en el sistema nervioso entérico.**



## Drogas relajantes del fundus gástrico

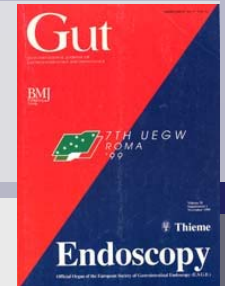
Tegaserod agonista parcial de 5HT<sub>4</sub> ha demostrado efectividad pero efectos cardiovasculares lo han dejado fuera de mercado



**Influence of sumatriptan on gastric fundus tone and on the perception of gastric distension in man**

*Tack J et al.*

Gut 2000



El sumatriptan agonista de los receptores 5HT<sub>1D</sub> usado para la migraña ha demostrado relajamiento del fundus gástrico

No vía de administración: nasal, subcutáneo

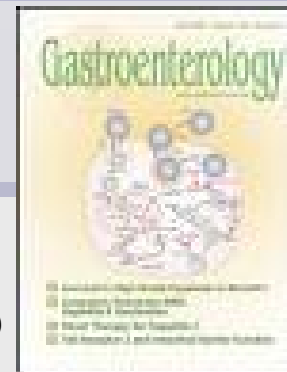


## Drogas relajantes del fundus gástrico

**A placebo-controlled trial of buspirone, a fundus-relaxing drug in functional dyspepsia: effect on symptoms and gastric sensory and motor function**

*Tack J et al.*

**Gastroenterology 1999**



**Superior que el placebo en aliviar síntomas y se demostró mejor acomodamiento del estomago a las comidas**



## Fitoterapia

Metaanalysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast).



Melz

### Table 1 Drug therapies used in the therapy of functional dyspepsia

#### Herbal therapies

Iberogast (Iberis, peppermint, Camomille)

Artichoque leaf extract

Xinwei decoction

Ganaton (itorpide hydrochloride)

Capsaicin

592 trial

T

symptoms with Iberogast®



## Tratamiento psicológico

**A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia**

*Hamilton J et al*

Gastroenterology 2000



**Superior que el grupo de terapia convencional sola**

**Hypnotherapy is effective in the longterm treatment of functional dyspepsia**

*Calvert EL et al.*

Gastroenterology 2002



**Demostró efectos positivos**

# CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO ROMA II

El diagnóstico de un desorden funcional gastroduodenal siempre presupone la ausencia de una explicación estructural o bioquímica de los síntomas

## **B1. Dispepsia funcional**

Al menos 12 semanas, no necesariamente consecutivas en los 12 meses anteriores de:

1. Síntomas persistentes o recurrentes (dolor o malestar centrados en la parte superior del abdomen);
2. Falta de evidencia de enfermedad orgánica (observada por endoscopia superior) que pueda explicar dichos síntomas y
3. Falta de evidencia de que la dispepsia es aliviada exclusivamente por la defecación o se encuentra asociada a un cambio de la frecuencia o forma de la defecación (es decir, ausencia de intestino irritable)

### **B1a. Dispepsia de tipo ulceroso**

el síntoma predominante es un dolor o molestia centrado en la parte superior del abdomen

### **B1b. Dispepsia similar a la dismotilidad**

El síntoma predominante es una sensación desagradable o molesta sin llegar a dolorosa, centrada en la parte superior del abdomen; esta sensación puede caracterizarse o asociarse a una sensación de estómago dilatado, saciedad precoz, hinchazón o náusea

### **B1c. Dispepsia inespecífica**

Pacientes sintomáticos cuyos síntomas no cumplen los criterios de una dispepsia de tipo ulceroso o similar a la dismotilidad

## **B2. Aerofagia**

Al menos 12 semanas, no necesariamente consecutivas en los 12 meses anteriores de:

1. Deglución de aire observada objetivamente y
2. Eructos molestos y repetitivos.

## **B3. Vómito Funcional**

Al menos 12 semanas, no necesariamente consecutivas en los 12 meses anteriores de:

1. Frecuentes episodios de vómitos, que tienen lugar al menos en tres días separados por semana a lo largo de tres meses;
2. Ausencia de criterios para un desorden de la masticación, rumiación o otra enfermedad psiquiátrica importante de acuerdo con la DSM-IV;
3. Ausencia de vómito auto-inducido o de medicación inductora del vómito y
4. Ausencia de anomalías en el aparato digestivo, sistema nervioso central o enfermedades metabólicas que puedan explicar el vómito recurrente

## Clasificación de Roma III de los Trastornos Funcionales Digestivos del adulto

### **B. Trastornos funcionales gastroduodenales**

#### **B1. Dispepsia funcional**

B1a. Síndrome del distrés postprandial

B1b. Síndrome del dolor epigástrico

#### **B2. Trastornos con eructos**

B2a. Aerofagia

B2b. Eructos excesivos de origen no específico

#### **B3. Trastornos con náuseas y vómitos**

B3a. Náusea idiopáticas crónicas

B3b. Vómitos funcionales

B3c. Síndrome de vómitos cíclicos

#### **B4. Síndrome de rumiación**

# Clasificación de Roma III de los Trastornos Funcionales Digestivos del adulto

## A. Trastorno funcional

### A. Globo esofágico

## B. Trastornos funcionales gastroduodenales

### B1. Dispepsia funcional

#### B1a. Síndrome del distrés postprandial

#### B1b. Síndrome del dolor epigástrico

### B2. Trastornos con eructos

#### B2a. Aerofagia

#### B2b. Eructos excesivos de origen no específico

### B3. Trastornos con náuseas y vómitos

#### B3a. Náusea idiopáticas crónicas

#### B3b. Vómitos funcionales

#### B3c. Síndrome de vómitos cíclicos

### B4. Síndrome de rumiación

## C. Trastornos funcionales intestinales

### C1. Síndrome del intestino irritable

### C2. Hinchazón funcional

### C3. Estreñimiento funcional

### C4. Diarrea funcional

### C5. Trastornos intestinales funcionales no específicos

## D. Síndrome del dolor abdominal funcional

## E. Trastornos funcionales de la vesícula biliar y el esfínter de Oddi

### E1. Trastornos funcionales de la vesícula biliar

### E2. Trastornos funcionales biliares del esfínter de Oddi

### E3. Trastornos funcionales pancreáticos del esfínter de Oddi

## F. Trastornos funcionales anorectales

### F1. Incontinencia fecal funcional

### F2. Dolor anorectal funcional

#### F2a. Proctalgia crónica

##### F2a1. Síndrome del elevador del ano

##### F2a2. Dolor anorectal funcional no específico

#### F2b. Proctalgia fugaz

### F3. Trastornos funcionales de la defecación

#### F3a. Defecación disinérgica

#### F3b. Propulsión defecatoria inadecuada