Mirando el bosque y no solo el árbol: activación inmunitaria sistémica en pacientes con dispepsia funcional

Seeing the forest and not just the tree: Systemic immune activation in functional dyspepsia

Marcos Leites¹, Teresa Freire² y Carolina Olano^{1*}

¹Clínica de Gastroenterología Prof. Dra. Carolina Olano; ²Laboratorio de Inmunomodulación y Desarrollo de Vacunas, Departamento de Inmunobiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

RESUMEN

La dispepsia funcional (DF) es uno de los trastornos más comunes del aparato digestivo, ocasiona disminución de la calidad de vida y pérdida de productividad laboral de los sujetos afectados, así como grandes costos económicos en el área de salud pública. Su fisiopatología es difícil de comprender y no se conoce completamente, ya que participan múltiples mecanismos que interactúan de forma compleja dando lugar a las manifestaciones clínicas. Dentro de los factores involucrados, uno de los más investigados es la inflamación gastroduodenal de bajo grado, donde se ha reportado mayor permeabilidad intestinal, aumento de eosinófilos y mastocitos a nivel duodenal en los pacientes con DF. Sin embargo, existe poca información en cuanto al rol de la activación inmunitaria sistémica en la fisiopatología de la DF. Con el fin de conocer y analizar la evidencia disponible sobre la activación inmunitaria sistémica en la fisiopatología de la DF se realizó una búsqueda de trabajos originales en las bases de datos PubMed y Lilacs que abarcó trabajos publicados en inglés o español en los últimos 15 años; a su vez, se realizó la búsqueda manual de referencias citadas en los artículos recuperados. Se encontraron cuatro trabajos originales que evaluaron la activación inmunitaria sistémica en relación con la DF por medio del estudio de linfocitos o citocinas presentes en plasma, y se buscaron correlaciones entre algunos de estos parámetros y la intensidad de los síntomas. En esta revisión se resumen y discuten los resultados reportados, evidenciando la falta de otros estudios que apoyen estos hallazgos, lo que podría impactar en el desarrollo de terapias efectivas contra la DF.

Palabras clave: Dispepsia funcional. Inmunidad. Activación inmunitaria sistémica. Citocinas.

ABSTRACT

Functional dyspepsia (FD), one of the most common functional gastrointestinal disorders, significantly impairs the quality of life and work productivity of affected patients and causes economic burden. The underlying pathophysiology of FD remain poorly understood, this being complex and multifactorial. There is increasing evidence for an immune activation in FD, with low grade gastroduodenal inflammation explained by increased gut lymphocytes, eosinophils and mast cells accompanied by enhanced release of cytokines at the mucosa levels associated to high intestinal permea-

Correspondencia:

*Carolina Olano

E-mail: carolinaolanouruguay@gmail.com

NeuroGastroLatam Rev. 2021;5:16-26

Recibido: 01-02-2021

Aceptado: 15-04-2021

DOI: 10.24875/NGL.21000001

bility. However, the study of the systemic inflammatory response in FD patients and its relation to the clinical symptoms has been barely approached. The objective of this review was to analyze and discuss the published data available on *Pubmed* and *Lilacs* databases on the last 15 years related to the inflammatory immune response in FD patients. The four published original articles found studied peripheral gut lymphocytes and plasma cytokines, and the correlation with the clinical symptoms. This review provides evidence of the lack of additional studies on systemic inflammatory immune response associated to FD, which could in turn contribute to the design of effective immunotherapies against this intestinal disorder.

Key words: Functional dyspepsia. Systemic immune activation. Cytokines.

INTRODUCCIÓN

El término dispepsia proviene del griego y su significado etimológico es «mala digestión», lo que constituye un concepto muy amplio¹. Habitualmente dispepsia se define como la presencia de malestar crónico y recurrente localizado en la parte central del hemiabdomen superior. La amplitud de esta definición hace que se puedan englobar dentro de la dispepsia síntomas diversos como dolor, distensión, saciedad precoz, plenitud posprandial, eructos y náuseas^{2,3}. Según los criterios de Roma IV, el diagnóstico de dispepsia funcional (DF) incluye presentar una o más de las siguientes molestias: plenitud posprandial, saciedad precoz, dolor o quemazón epigástrico, sin evidencia de enfermedad estructural que explique los síntomas (evidenciadas por videoendoscopia digestiva alta [VEDA]).

Los síntomas no permiten distinguir de forma confiable la existencia de una causa orgánica que explique las manifestaciones clínicas³. La dispepsia puede ser clasificada como investigada si se realizan pruebas diagnósticas para determinar la causa de los síntomas (p. ej., VEDA, investigación de infección por *Helicobacter pylori*). En caso contrario se clasifica como no investigada. Desde el punto de vista etiológico, los criterios de Roma IV⁴ consideran además dos subcategorías: dispepsia secundaria (DS) o

DF. La DS refiere a pacientes con una causa orgánica o metabólica de sus síntomas que puede ser identificada mediante procedimientos diagnósticos. La dispepsia asociada a la infección por *H. pylori* es ahora considerada una DS de tipo orgánico⁴. La DF refiere a pacientes donde no se puede identificar causa alguna mediante los procedimientos diagnósticos tradicionales, convirtiéndose en un diagnóstico de exclusión. En algunos de estos pacientes se han encontrado alteraciones del vaciamiento gástrico, de la acomodación fúndica, hipersensibilidad gastroduodenal o inflamación mucosa.

La DF es el subtipo más frecuente de dispepsia y uno de los trastornos más comunes del aparato digestivo. Su prevalencia promedio basada en los criterios de Roma IV es de 7.2% en encuestas de internet y de 4.8% en encuestas domiciliarias según el último estudio epidemiológico global de la Fundación Roma⁵. En dicho estudio se incluyeron datos de cuatro países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Colombia y México), siendo la prevalencia más elevada entre ellos la reportada en Brasil (10.6%) y la más baja la informada en México (6.6%)⁵.

Se puede subclasificar en síndrome de distrés posprandial cuando el paciente presenta plenitud posprandial y/o saciedad precoz al menos tres días a la semana o como síndrome de

dolor epigástrico cuando el cuadro clínico presenta dolor y/o ardor epigástrico al menos una vez a la semana. En la práctica clínica la superposición de ambos síndromes es frecuente.

El diagnóstico de dispepsia es fundamentalmente clínico y no es necesario en la mayoría de los casos realizar una investigación paraclínica extensa. En el caso de pacientes jóvenes, sin señales de alarma, la estrategia recomendada por los expertos de Roma en medios con prevalencia de infección por *H. pylori* mayor al 20% es *test and treat*. Esta estrategia costo-efectiva se basa en la búsqueda del microorganismo por un método no invasivo y su erradicación. Si luego de esta la mejoría de los síntomas es evidente y se mantiene al menos por seis meses la dispepsia debe ser catalogada como asociada a *H. pylori*. La VEDA será necesaria en pacientes cuyos síntomas persisten a pesar de la erradicación de *H. pylori* y en aquellos en los que la dispepsia comienza más allá de los 45-50 años o presentan algún síntoma de alarma^{3,6-7}. Si no existen hallazgos en la VEDA que puedan explicar los síntomas y no existe infección por *H. pylori* se realiza el diagnóstico de DF.

La fisiopatología de la DF es difícil de comprender y no se conoce completamente, ya que en su base participan múltiples mecanismos que interaccionan de forma compleja dando lugar a las manifestaciones clínicas. Entre los mecanismos implicados se destacan las alteraciones en la motilidad gastroduodenal que incluyen modificaciones en la acomodación del estómago proximal y retraso en el vaciamiento gástrico^{8,9}; alteraciones en la sensibilidad gastroduodenal a estímulos mecánicos y químicos¹⁰⁻¹³, así como alteraciones en la microbiota intestinal^{14,15}.

La inflamación gastroduodenal de bajo grado también contribuye en la etiopatogenia de la DF, habiéndose demostrado mayor permeabilidad en la barrera epitelial¹⁶ y aumento de los eosinófilos y mastocitos a nivel duodenal^{18,17}. Sin embargo, existe poca información en cuanto al rol de la de la activación inmunitaria sistémica en la fisiopatología de la DF.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de trabajos originales en las bases de datos PubMed y Lilacs con el fin de conocer y analizar la evidencia disponible sobre el rol de la activación inmunitaria sistémica en la fisiopatología de la DF.

Para PubMed se utilizaron los términos “functional dyspepsia”, “cytokines” e “inflammation” y el conector AND. Para Lilacs se utilizaron los términos “dispepsia funcional”, “citocinas”, “inmunidad” e “inflamación” con el conector Y. Se consideraron publicaciones de los últimos 15 años en idioma inglés o español. Además, se analizaron e incluyeron artículos citados en las publicaciones recuperadas en PubMed.

RESULTADOS

Se encontraron cuatro trabajos originales que evaluaron aspectos de la activación inmunitaria sistémica en relación con la DF (Tabla 1)¹⁸⁻²¹. Los criterios diagnósticos para DF empleados en los estudios encontrados fueron los criterios de Roma II y Roma III, el tamaño muestral osciló entre 10-45 pacientes con DF y 17-35 controles. Los parámetros evaluados en los diferentes estudios abarcaron citocinas

basales en plasma, citocinas producidas por células mononucleares de sangre periférica (PBMC), inmunofenotipo de linfocitos circulantes e identificación de linfocitos T con direccionamiento intestinal. Dos estudios evaluaron posibles correlaciones entre los niveles de citocinas y la severidad de los síntomas^{19,20}, mientras que uno de ellos además valoró la existencia de correlación entre niveles de citocinas circulantes con comorbilidades psicológicas, así como la posible correlación entre los niveles de citocinas y los linfocitos T con direccionamiento intestinal con el retraso del vaciamiento gástrico¹⁹ (Tabla 1).

Cuantificación de citocinas en plasma

Las publicaciones encontradas reportan resultados dispares, habiéndose evaluado niveles de citocinas proinflamatorias (interleucina 1-beta [IL-1 β], IL-6, IL-8) y antiinflamatorias (IL-10). Kindt, et al. determinaron los niveles plasmáticos basales de IL-6 e IL-10 sin encontrar diferencias entre los pacientes y los controles sanos¹⁸. En contraposición, Cheung, et al. cuantificaron los niveles de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 encontrando disminuidos los niveles de IL-10 e IL-8 en los pacientes con DF, pero sin hallar diferencias en cuanto a los niveles de IL-1 β e IL-6²⁰. Por último, Mortezaei, et al. reportaron un nivel elevado de IL-6 en el grupo de pacientes con DF²¹.

Determinación de citocinas producidas por PBMC estimuladas

El análisis de citocinas en plasma puede ser complementado con la determinación de

producción de citocinas por parte de PBMC estimuladas. Los estudios mencionados de Kindt¹⁸ y Liebrechts¹⁹ evaluaron además la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-12 y factor de necrosis tumoral-alfa [TNF- α]) y antiinflamatorias (IL-10) por PBMC estimuladas en pacientes con DF. En el primero de ellos se determinó la producción de IL-5, IL-10, IL-13 e interferón-gamma (IFN- γ) por PBMC estimuladas con fitohemoaglutinina, encontrándose un aumento en la producción de IL-5 e IL-13 y una disminución en la producción de IL-10 e IFN- γ por las PBMC de los pacientes con DF en comparación con los controles¹⁸. Por contrapartida, en el estudio de Liebrechts, et al.¹⁹ los niveles de IL-10, IL-1 β y TNF- α producidos en condiciones basales por las PBMC de los pacientes con DF fueron superiores a los de los controles, mientras que no hubo diferencias en los niveles de IL-6¹⁹. Además, el estudio de Kindt, et al. evaluó los niveles de IL-10, IL-12 y TNF- α producidos por monocitos estimulados con lipopolisacárido, evidenciándose una disminución de los niveles de IL-12 en pacientes con DF en comparación con los controles mientras que no hubo diferencias en los niveles de IL-10 y TNF- α entre ambos grupos¹⁸.

Análisis de linfocitos T circulantes con direccionamiento intestinal

Además del análisis de las PBMC, Kindt, et al. evaluaron el número de linfocitos T CD4⁺ y T CD8⁺ circulantes, no encontrando diferencias entre los pacientes con DF y los controles. El estudio de Liebrechts, et al. también evaluó el número de linfocitos T CD4⁺, sin encontrar diferencias entre ambos grupos.

TABLA 1. Trabajos originales publicados que evalúan activación inmunitaria sistémica en dispepsia funcional (DF)

Autor, año	Tamaño muestral	Criterios diagnósticos	Parámetros evaluados	Resultados (DF vs. controles)
Kindt, et al., 2009 ¹⁸	DF: 23 SII: 30 DTNC: 15 Ctles: 32	Roma II	IL-6 e IL-10 en plasma	Sin diferencias
			IL-5, IL-10, IL-13 e IFN- γ por PBMC/PHA	↑ IL-5, IL-13 ↓ IL-10, IFN- γ
			IL-10, IL-12 y TNF- α por PBMC/LPS	↓ IL-12
			LT CD4 ⁺ y CD8 ⁺ circulantes	Sin diferencias
Liebregts, et al., 2011 ¹⁹	DF: 45 SII: 23 Ctles: 35	Roma II	IL-1 β , IL-6 IL-10 y TNF- α por PBMC en condiciones basales	↑ IL-10, IL-1 β , TNF- α
			LT CD4 ⁺ circulantes	Sin diferencias
			LT CD4 ⁺ α 4 β 7 ⁺ CCR9 ⁺ circulantes	↑ LT CD4 ⁺ α 4 β 7 ⁺ CCR9 ⁺
			Correlación entre citocinas y severidad de síntomas	Positiva para IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF- α
			Correlación entre citocinas y comorbilidades psicológicas	No significativa
			Correlación entre LT CD4 ⁺ α 4 β 7 ⁺ CCR9 ⁺ circulantes y severidad de síntomas	Positiva
			Correlación entre citocinas y retraso en el vaciamiento gástrico	Positiva
			Correlación entre LT CD4 ⁺ α 4 β 7 ⁺ CCR9 ⁺ y retraso del vaciamiento gástrico	Positiva
Cheung, et al., 2015 ²⁰	DF: 45 Ctles: 23	Roma III	IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y MCP en plasma	↓ IL-10 e IL-8
			Correlación entre citocinas y severidad de síntomas	Positiva para 1 β , IL-6, IL-8, IL-10
Mortezavi, et al., 2013 ²¹	DF: 10* SII: 10 Ctles: 17	Roma III	Niveles circulantes de IL-6	↑ IL-6

*Referida como dispepsia no ulcerosa, se emplean los criterios de Roma III para dispepsia.

Ctles: sujetos controles; SII: síndrome de intestino irritable; DTNC: dolor torácico no cardiogénico; IL: interleucina; IFN- γ : interferón gamma; PHA: fitohemaglutinina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; LPS: lipopolisacárido; LT: linfocitos T; PBMC: células mononucleares de sangre periférica; MCP: proteína quimioatrayente de monocitos.

Para evaluar si parte de estos linfocitos T podían dirigirse al intestino delgado, estudiaron la expresión de la integrina alfa-4-beta-7 (α 4 β 7) y el receptor de quimiocina 9 (CCR9). La α 4 β 7 se expresa en una población de linfocitos T potencialmente direccionada al intestino²², mientras que la expresión de altos niveles de CCR9 señala a un subconjunto de linfocitos T con direccionamiento a intestino delgado específicamente, ya que el

intestino delgado, pero no el colon, produce el ligando de quimiocina 25 (CCL25), ligando de CCR9²³. El estudio de Liebregts, et al. fue el único en evaluar la presencia de linfocitos T circulantes con direccionamiento al intestino, encontrando un aumento de ellos en los pacientes con DF, lo que indirectamente señala la existencia de activación mucosa inmunitaria situada específicamente en el intestino delgado.

Correlación entre activación inmunitaria sistémica y severidad de los síntomas

Para evaluar una posible relación entre el desarrollo de la activación inmunitaria sistémica y la DF, se puede estudiar la correlación entre la inflamación y la severidad de los síntomas clínicos de la enfermedad. La correlación entre los niveles de citocinas y la severidad de los síntomas ha sido evaluada en dos estudios, en los que se ha demostrado correlación con síntomas particulares de la patología^{19,20}. Liebrechts, et al. reportaron una correlación positiva entre los niveles de citocinas circulantes, tanto inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) como antiinflamatoria (IL-10) y la intensidad del dolor abdominal, náuseas y vómitos¹⁹. Del mismo modo, Cheung, et al. evidenciaron una correlación positiva entre los niveles de citocinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6 e IL-8) y antiinflamatoria (IL-10) e intensidad de síntomas globales y síntomas particulares tales como dolor epigástrico y distensión abdominal²⁰. Sin embargo, no se pudo demostrar correlación entre los niveles de citocinas y la presencia de comorbilidades psicológicas, en el único estudio en el que fue valorada¹⁹.

Por otro lado, Liebrechts, et al. reportaron una correlación positiva entre el porcentaje de linfocitos T con direccionamiento intestinal y la intensidad del dolor abdominal, náuseas y vómitos¹⁹. Por último, este estudio encontró correlación entre los niveles de IL-1 β , IL-10, TNF- α y porcentaje de linfocitos T con direccionamiento intestinal con el retraso en el vaciamiento gástrico observado en los pacientes con DF¹⁹.

DISCUSIÓN

Existe evidencia indiscutida de la participación del sistema inmunitario en la DF a nivel local tanto en mucosa gástrica como duodenal^{24,25}. El duodeno ha emergido como el jugador clave en donde se cuenta con evidencia sustancial de la presencia de inflamación a bajo grado en los pacientes con DF es sus dos subtipos^{24,25}. Múltiples estudios que evaluaron la histología duodenal de pacientes con DF han evidenciado un aumento en el número de eosinófilos y mastocitos en comparación con individuos sanos, así un metaanálisis publicado en el 2018 por Du, et al. (incluyó 19 estudios que evaluaron los eosinófilos duodenales y 6 que valoraban los mastocitos) concluyó que el número de ambos tipos celulares se encuentra aumentado en los pacientes con DF en relación con los sujetos sanos²⁵. Este aumento de células, así como el de mediadores de la inflamación, explicaría el aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal con una disminución de las uniones estrechas y los desmosomas²⁶. También se ha vinculado al aumento de los eosinófilos y mastocitos duodenales con cambios en la retroalimentación duodeno-gástrica que alteran el vaciamiento gástrico, así como con alteraciones funcionales y estructurales en las neuronas de la submucosa y la aparición de síntomas²⁷⁻²⁸. La hipótesis más atractiva que vincula a los fenómenos inflamatorios duodenales con los síntomas de DF tiene su base en la alteración de la permeabilidad intestinal, lo que conduciría a la activación inmunitaria predominantemente de tipo Th2 (T cooperadores de tipo 2), acompañada por un descenso de Th1 (T cooperadores de tipo 1) y T reguladores, con el reclutamiento y desgranulación de eosinófilos que

generarían cambios en la motilidad e hipersensibilidad visceral²⁴. Aunque aún no se conoce cuál sería la causa del aumento de la permeabilidad intestinal a nivel del duodeno, se postula que las sales biliares, componentes de la dieta, estrés y alteraciones de la microbiota pueden ser los responsables²⁴. Estudios realizados en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) han relacionado la existencia de una reacción inflamatoria local de bajo grado con la severidad de los síntomas^{29,30}.

Por su parte, a nivel de la mucosa gástrica también se ha demostrado un aumento de mastocitos^{23,31,32} y eosinófilos^{23,33,34}.

Así como la inflamación local de bajo grado está implicada, la inflamación sistémica también se asocia con el desarrollo de los síntomas. Sin embargo, se han encontrado escasos estudios que hayan evaluado la activación inmunitaria sistémica en pacientes con DF¹⁸⁻²¹, no existiendo hasta el momento ningún estudio latinoamericano al respecto, en contraste con el SII en el que sí existen estudios en la región³⁵⁻³⁷.

Las citocinas son proteínas que juegan un papel fundamental en el desarrollo de la respuesta inmunitaria. Debido a que diferentes condiciones patológicas se acompañan de cambios en los niveles de citocinas, su determinación confiere información sobre el proceso patológico en diferentes enfermedades, representando un uso potencial en el monitoreo de la progresión de la enfermedad o el estado inflamatorio³⁸. El estudio de la determinación de los niveles de citocinas en suero o plasma es técnicamente simple, ya que requiere una muestra de sangre, su centrifugación para obtener el plasma o suero y pueden

ser almacenadas por un periodo de varios meses. Sin embargo, esta estrategia posee limitaciones, ya que las citocinas generalmente circulan unidas a o neutralizadas por receptores solubles, antagonistas o inhibidores, los que enmascaran su detección por inmunoensayos, como el ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)^{39,40}. Además, se ha constatado que algunas citocinas no son detectables en suero, ya que se producen localmente o tienen una vida media corta. Una alternativa a estas limitaciones es la determinación de citocinas producidas *in vitro* por PBMC cultivadas en presencia de estímulos. De esta forma, se puede evaluar las citocinas producidas por linfocitos T estimulados *in vitro*, previamente activados *in vivo*.

De los resultados obtenidos en esta revisión se desprende que los estudios analizados evaluaron distintas citocinas circulantes plasmáticas, así como diferentes citocinas producidas por PBMC estimuladas. Si bien los números de las muestras son bajos, los resultados son heterogéneos en cuanto a los niveles de las mismas en pacientes con DF en comparación con controles. A pesar de esto, los diferentes estudios coinciden en que existe una alteración inmunológica sistémica y una correlación positiva entre niveles de diferentes citocinas y la severidad de los síntomas de DF.

Los niveles plasmáticos basales de IL-6 han sido evaluados en tres de los estudios mencionados, dos de ellos no encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles^{18,20}, mientras que el restante²¹ encontró un aumento de esta citocina en los pacientes con DF. Los niveles plasmáticos basales de IL-10 fueron evaluados en dos estudios^{18,20}, en uno de ellos los resultados fueron inferiores

en el grupo de pacientes con respecto a los controles²⁰, mientras que en el restante trabajo no hubo diferencias¹⁸. Sin embargo, el metaanálisis publicado por Du, et al. no reportó diferencias en los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-10 entre pacientes y controles²⁵.

Por último, solamente el estudio de Cheung determinó los niveles basales de IL-8 encontrándolos disminuidos en pacientes con DF²⁰.

El estudio de Kindt, et al. evidencia un desplazamiento hacia un perfil de citocinas Th2 en los pacientes con DF¹⁸. Este tipo de respuesta Th2 con sus citocinas favorece una respuesta inmunitaria humoral y la activación de eosinófilos y mastocitos. Sin embargo, la heterogeneidad en los resultados reportados indica que son necesarios análisis confirmatorios.

Por otro lado, la ausencia de diferencias en el número de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ circulantes entre los pacientes con DF y los controles sanos objetivada podría estar relacionada con el hecho de que los Th2, y no todos los linfocitos T CD4⁺, se asociarían con la DF. Sin embargo, el número de linfocitos T CD4⁺ circulantes $\alpha 4\beta 7^+$ CCR9⁺, con direccionamiento al intestino delgado, se ha observado aumentado en los pacientes con DF, lo que evidencia de forma indirecta la existencia de inflamación crónica de bajo grado con activación mucosa inmunitaria probablemente localizada en el intestino delgado¹⁹. Resta confirmar el estado y tipo de diferenciación de dichos linfocitos T para confirmar el papel de los Th2 en la DF.

Actualmente nuestro grupo de trabajo se encuentra realizando un estudio que valora

diferentes aspectos de la activación inmunitaria sistémica en pacientes uruguayos con DF, cuyos resultados preliminares evidencian un aumento de las citocinas circulantes de tipo Th2, niveles incrementados de linfocitos T con direccionamiento intestinal y correlación positiva de los niveles de IL-13 con la severidad de los síntomas en los pacientes con DF (Leites M, Freire T, Olanco C. Valoración de la activación inmunitaria sistémica en pacientes con dispepsia funcional. Comunicación personal). Estos resultados apoyarían el rol de la activación inmunitaria sistémica de tipo 2 en la base fisiopatológica de la DF (Fig. 1). Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar el papel de las citocinas y linfocitos Th2 en la fisiopatología de la DF.

El avance en la investigación sobre las bases fisiopatológicas de la DF y en particular del rol de la activación inmunitaria sistémica permiten conocer al menos en parte el mecanismo de acción de fármacos empleados habitualmente en el tratamiento de esta patología y abre el camino a nuevos biomarcadores y alternativas terapéuticas dirigidas que permitan complementar el arsenal terapéutico acotado y sintomático con el que se cuenta actualmente.

En cuanto a las terapias clásicamente empleadas en la DF, existen datos recientes que sugieren que los inhibidores de la bomba de protones mejorarían los síntomas mediante la reducción de la eosinofilia duodenal⁴¹; además, la eficacia de los bloqueadores de los receptores de histamina 2 (bloqueador H2) también estaría justificada al menos en parte por el bloqueo de la acción de la histamina liberada a nivel gastroduodenal por los mastocitos. Esto último ha incrementado

FIGURA 1. Rol de la inmunidad en la fisiopatología de la dispepsia funcional (DF). El aumento en la permeabilidad intestinal duodenal conduciría a la activación inmunitaria sistémica predominantemente de linfocitos Th2 con incremento de los niveles circulantes de citocinas (IL- 1 β , IL-5, IL-6, IL-13, TNF- α)* y aumento de los linfocitos T con direccionamiento intestinal (LT T CD4 $^{+}$ α 4 β 7 $^{+}$ CCR9 $^{+}$). Lo detallado se vincularía con el reclutamiento y desgranulación de eosinófilos y mastocitos, lo que provoca modificaciones neuronales con cambios en la motilidad e hipersensibilidad visceral.

*Citocinas cuyos niveles se han observado elevados en pacientes con DF.

Th2: T cooperadores de tipo 2; IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; LT: linfocitos T.

el interés en el bloqueo simultáneo de los receptores de histamina 1 con la finalidad de aumentar el beneficio, los datos de una pequeña serie señalan una elevada eficacia en la mejoría sintomática con el uso combinado de un bloqueador H2 (ranitidina) asociada a un bloqueador H1 (loratadina)⁴². Por otra parte, se ha reportado un índice de respuesta del 90% en niños no respondedores a bloqueadores H2 con el bloqueo simultáneo de los receptores H1 y H2 mediante el

uso de cromoglicato (estabilizador de mastocitos)⁴³. El receptor de histamina H4 también se ha convertido en un blanco molecular atractivo potencialmente vinculado a la hipersensibilidad visceral y bloqueadores de estos receptores podrían tener lugar en el tratamiento de trastornos funcionales digestivos⁴⁴.

Existen datos que demuestran la eficacia del tratamiento con montelukast (antagonista del

receptor de leucotrienos 1) en niños con dispepsia y eosinofilia duodenal⁴⁵.

El uso de probióticos y antibióticos se ha asociado a disminución de los síntomas de DF y, sin bien el exacto mecanismo de acción no es completamente conocido, se ha asociado a corrección el microambiente duodenal (disbiosis, ácidos biliares, etc.)^{46,47}.

CONCLUSIONES

La DF es un trastorno de elevada frecuencia, alto impacto en la calidad de vida y productividad laboral de los individuos afectados que genera reiteradas consultas médicas y considerables costos en el área de salud pública. El conocimiento sobre su base fisiopatológica en general y sobre el rol de la activación inmunitaria sistémica en esta es escaso e incompleto. Esto se traduce en opciones terapéuticas sintomáticas acotadas con baja efectividad y ausencia de terapias dirigidas que puedan modificar el curso natural de la enfermedad. Se hace evidente la falta de estudios que confirmen el rol de la activación inmunitaria sistémica, particularmente de tipo 2, con el desarrollo de la DF, lo que podría significar un objetivo interesante en la búsqueda y desarrollo de terapias dirigidas que sean más efectivas para el tratamiento de estos pacientes.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen H, González N. Dispepsia. Arch Med Int. 2009;31(2-3):69-73.
2. Alcedo J, Guevara T, Mearin F. El enfermo con dispepsia [Internet]. Asociación Española de Gastroenterología; 2012. Disponible en: https://www.aegastro.es/documents/pdf/03_El_enfermo_con_dispepsia.pdf
3. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, Bielsa-Fernández M, Coss-Adame E, Hernández-Guerrero A, et al. Consenso mexicano sobre la dispepsia. Rev Gastroenterol Mex. 2017;82:309-27.
4. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2016;150:1380-92.
5. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2021;160(1):99-114.
6. Friche MdC, Passos AF. Dispepsia funcional. En: Quilici F, Galvao-Alves J, Fonseca J, Alves de Mattos Á, Abrahao L, editores. Desafios terapeuticos na prática do gastroenterologista. Brasília: Manole; 2017. pp. 25-40.
7. Rodríguez X, Vázquez C, González N. Disconfort epigástrico. En: Sangiunetti A, Cohen H, López V, editores. Del síntoma al diagnóstico: consultas frecuentes en gastroenterología. Montevideo: Universidad de la República, Facultad de Medicina, Clínica de Gastroenterología; 2015. pp. 54-67.
8. Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G, et al. Functional dyspepsia. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17081.
9. Gilja OH, Hausken T, Wilhelmsen I, Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. Dig Dis Sci. 1996;41:689-96.

10. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(3):175-90.
11. Holtmann G, Goebell H, Talley J. Impaired small intestinal peristaltic reflexes and sensory thresholds are independent functional disturbances in patients with chronic unexplained dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(3):485-91.
12. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut.* 1998;42:814-22.
13. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, Sifrim D, Raeymaekers P, Tack J. 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.
14. Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T, Mine T, Koga Y. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3:e000109.
15. Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4:e000144.
16. Ishigami H, Matsumura T, Kasamatsu S, Hamanaka S, Taida T, Okimoto K, et al. Endoscopy-guided evaluation of duodenal mucosal permeability in functional dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8:e83.
17. Talley NJ, Walker MM, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley LA, et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1175-83.
18. Kindt S, van Oudenhove L, Broekaert D, Kasran A, Ceuppens JL, Bossuyt X, et al. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:389-98.
19. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Gururatsakul M, Pilkington KR, Brierley SM, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1089-98.
20. Cheung CK, Lan LL, Chan Y, Wu J. Tu1433 alterations of interleukin families and decreased serum monocyte chemo-attractant protein 1 (MCP-1) in patients with functional dyspepsia (FD). *Gastroenterology.* 2015;148:S890.
21. Mortezaei M, Keeling PWN, Quigley EMM, Dinan T. Elevated interleukin-6 levels in irritable bowel syndrome and non-ulcerative dyspepsia. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:AB65.
22. Mora JR, von Andrian UH. T-cell homing specificity and plasticity: new concepts and future challenges. *Trends Immunol.* 2006;27:235-43.
23. Kunkel EJ, Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Boisvert J, Roberts AI, et al. Lymphocyte CC chemokine receptor 9 and epithelial thymus-expressed chemokine (TECK) expression distinguish the small intestinal immune compartment: Epithelial expression of tissue-specific chemokines as an organizing principle in regional immunity. *J Exp Med.* 2000;192(5):761-8.
24. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, Tack J, Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut.* 2020;69:591-600.
25. Du L, Chen B, Kim JJ, Chen X, Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:e13304.
26. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, van Oudenhove L, Martinez C, Keita ÅV, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014;63:262-71.
27. Cirillo C, Bessissow T, Desmet AS, Vanheel H, Tack J, Vanden Berghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1205-15.
28. Wauters L, Frings D, Lambaerts M, Accarie A, Farre R, Tack J, et al. Duodenal hyperpermeability and markers of inflammation are linked with gastric emptying and symptoms in functional dyspepsia patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31:254.
29. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126:693-702.
30. Olano C, López V, Freire T, Rodríguez X, Ponté Y, Aleman A, et al. Irritable bowel syndrome in celiac disease - relationships to celiac disease antibodies and levels of pro-inflammatory cytokines. *Rev Gastroenterol Peru.* 2020;40(2):127-35.
31. Hall W, Buckley M, Crotty P, O'Morain CA. Gastric mucosal mast cells are increased in *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:363-9.
32. Li X, Chen H, Lu H, Li W, Chen X, Peng Y, et al. The study on the role of inflammatory cells and mediators in post-infectious functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:573-81.
33. Pignataro SB, Campitelli EH, Barcia T, Cea A, Martinez MC, Rubio H, et al. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: a case control study in a South American Country. *Gastroenterology.* 2011;140:S169.
34. Lee EH, Yang HR, Lee HS. Analysis of gastric and duodenal eosinophils in children with abdominal pain related functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22:459-69.
35. Rodríguez-Fandiño OA, Hernández-Ruiz J, López-Vidal Y, Charúa-Guindic L, Escobedo G, Schmulson MJ. Maturation phenotype of peripheral blood monocyte/macrophage after stimulation with lipopolysaccharides in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):281-8.
36. Rodríguez-Fandiño OA, Hernández-Ruiz J, López-Vidal Y, Charúa L, Bandeh-Moghaddam H, Minzoni A, et al. Intestinal recruiting and activation profiles in peripheral blood mononuclear cells in response to pathogen-associated molecular patterns stimulation in patients with IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(11):872-e699.
37. Schmulson M, Pulido-London D, Rodríguez O, Morales-Rochlin N, Martínez-García R, Gutiérrez-Ruiz MC, et al. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):747-53.
38. Sullivan KE, Cutilli J, Piliero LM, Ghavimi-Alagha D, Starr SE, Campbell DE, et al. Measurement of cytokine secretion, intracellular protein expression, and mRNA in resting and stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7(6):920-4.
39. Heney D, Whicher JT. Factors affecting the measurement of cytokines in biological fluids: implications for their clinical measurement. *Ann Clin Biochem.* 1995;32(Pt 4):358-68.
40. Wadhwa M, Thorpe R. Cytokine immunoassays: recommendations for standardisation, calibration and validation. *J Immunol Methods.* 1998;219(1-2):1-5.
41. Potter MDE, Wood NK, Walker MM, Jones MP, Talley NJ. Proton pump inhibitors and suppression of duodenal eosinophilia in functional dyspepsia. *Gut.* 2019;68(7):1339-40.
42. Potter MDE, Goodsall TM, Walker MM, Talley NJ. Dual histamine blockade for the treatment of adult functional dyspepsia: a single centre experience. *Gut.* 2020;69(5):966.
43. Friesen CA, Kearns GL, Andre L, Neustrom M, Roberts CC, Abdel-Rahman SM. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):343-51.
44. Wouters MM. Histamine antagonism and postinflammatory visceral hypersensitivity. *Gut.* 2014; 63(12):1836-7.
45. Friesen CA, Kearns GL, Andre L, Neustrom M, Roberts CC, Abdel-Rahman SM. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):343-51.
46. Ohtsu T, Takagi A, Uemura N, Inoue K, Sekino H, Kawashima A, et al. The ameliorating effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on functional dyspepsia in *Helicobacter pylori*-uninfected individuals: A randomized controlled study. *Digestion.* 2017;96(2):92-102.
47. Tan VP, Liu KS, Lam FY, Hung IF, Yuen MF, Leung WK. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(6):767-76.