www.neurogastrolatamreviews.com PERMANYER NeuroGastroLatam Rev. 2024;8(1):1-6

NeuroGastroLatam Reviews EDITORIAL

Perfil clínico multidimensional en trastornos de la interacción intestino-cerebro, síndrome de alfa-gal como diagnóstico diferencial del síndrome del intestino irritable, y fin de la controversia dispepsia funcional vs. gastroparesia, y vómito cíclico en niños

The MDCP in disorders of gut-brain interaction, alpha-gal syndrome in the diferential diagnosis of IBS, the end of the controversy of functional dyspepsia vs. gastroparesis, and cyclic vomiting in pediatrics

Max J. Schmulson[1]* y Miguel Saps[2]

[1]Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México; [2]División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Miller School of Medicine, Universidad de Miami, Miami, Florida, Estados Unidos de América

En este número de *NeuroGastroLatam Reviews* se publican cuatro artículos diversos desde el perfil clínico multidimensional en el diagnóstico y la individualización de los trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC), el surgimiento del síndrome de alfa-gal como diagnóstico diferencial del síndrome del intestino irritable (SII), la controversia en la diferenciación de gastroparesia frente a dispepsia funcional (DF) y el síndrome de vómito cíclico (SVC) en pediatría.

El perfil clínico multidimensional, publicado hace algunos años por la Fundación de Roma, es probablemente el primer intento de medicina personalizada en los TIIC. Esta clasificación permite al gastroenterólogo dedicado al manejo de los TIIC realizar una caracterización detallada del paciente basada en cinco dimensiones con el objeto de individualizar el tratamiento[1]. El PCMD incluye el diagnóstico con base en los criterios de Roma IV; los modificadores clínicos, como pueden ser la presencia de distensión abdominal en un paciente con SII, el subtipo (ya sea diarrea, estreñimiento o mixto), el antecedente de una gastroenteritis como factor desencadenante de un trastorno posinfección (PI), o la sensibilidad a alimentos; el impacto del TIIC en leve, moderado o grave; los aspectos psicosociales (presencia de ansiedad, depresión, o catastrofismo, entre otros); y finalmente los modificadores

***Correspondencia:**
Max J. Schmulson
E-mail: maxjulio@prodigy.net.mx

NeuroGastroLatam Rev. 2024;8:1-6
Recibido: 10-12-2023
Aceptado: 11-12-2023
DOI: 10.24875/NGL.M23000026

2462-7011/© 2023 Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología, A.C. Published by Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

fisiológicos o biomarcadores cuando estén disponibles, como la presencia de correlación entre síntomas y caídas de pH propias de la hipersensibilidad al reflujo en el monitoreo del pH esofágico, o la presencia de un tránsito intestinal acelerado en una diarrea funcional, por poner algunos ejemplos[2]. En su artículo, Iyengar y Chang revisan de manera magistral este perfil que, si bien es probable que todos estos aspectos los investiguemos en nuestros pacientes, nunca se habían agrupado en un sistema que permitiera en últimas individualizar el tratamiento del paciente[3].

Para poner al lector en perspectiva, de acuerdo con las cinco dimensiones del PCMD, podríamos enunciar como ejemplos un caso de un paciente con SII con diarrea posinfección a quien probablemente manejaremos con un antibiótico luminal; un paciente con SII mixto con distensión abdominal subjetiva que presenta sensibilidad al gluten no celíaca, que requerirá no solo manejo con neuromoduladores centrales para la distensión subjetiva, sino además ser remitido a tratamiento con nutriología para una dieta libre de gluten; o un paciente con DF tipo síndrome de distrés posprandial que refiere que los síntomas interfieren de forma grave su vida diaria, ya que lo limitan en el trabajo y en su vida familiar, y además presenta depresión por estas razones, el cual no solo requerirá manejo con neuromoduladores centrales para los síntomas dispépticos, sino además manejo concomitante con salud mental para tratamiento psicológico de la depresión e incluso hasta con antidepresivos. Así mismo, el ejemplo de un paciente con estreñimiento funcional que no responde a tratamiento con secretagogos y se somete a un tránsito colónico con marcadores radioopacos y muestra un acúmulo de estos en el rectosigmoides, indicando un estreñimiento obstructivo, confirmando posteriormente una disinergia del piso pélvico con manometría anorrectal[4]. Si bien la pH impedancia, el tránsito intestinal, el tránsito colónico con marcadores radioopacos y la manometría anorrectal de alta resolución son todas pruebas fisiológicas y biomarcadores, en realidad el gran reto de los próximos años es el descubrimiento de nuevos biomarcadores que puedan mejorar la ganancia diagnóstica de los criterios de Roma, pero que también permitan predecir la respuesta a diversos tratamientos de los pacientes. Iyengar y Chang revisan el PCMD y su utilidad a través de dos casos clínicos que sirven como ejemplo, uno de SII con diarrea y otro de estreñimiento funcional[3].

Finalmente, hay que decir que el PCMD es una clasificación dinámica que podrá irse adaptando según el avance en las futuras iteraciones de los criterios de Roma, como Roma V que serán publicados en 2026, y con el descubrimiento de nuevas pruebas diagnósticas y biomarcadores.

El segundo artículo de este número, por Ijeoma y McGill, se refiere a dos afecciones emergentes que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial del SII: la alergia a la carne de mamíferos o síndrome de alfa-gal y el angioedema hereditario[5]. La primera se refiere a la elevación de anticuerpos tipo inmunoglobulina E (IgE) contra la proteína alfa-gal presente en la carne de origen animal, y la segunda a la presencia de edema de vísceras abdominales o periférico que causa dolor abdominal[5]. Si bien ambas son raras, hay que considerarlas en los pacientes; por ejemplo, el síndrome de alfa-gal en pacientes con síntomas de SII que refieren la presencia de

síntomas posterior al consumo de carne de mamíferos[6,7]. La alfa-gal también se puede producir luego de la picadura de pulga o de una infección helmíntica, como por ejemplo por *Ascaris lumbricoides* en las Américas, desencadenando una cascada alérgica producto de anticuerpos tipo IgE contra alfa-gal, un oligosacárido presente en todas las células de los tejidos de todos los mamarios excepto los humanos, por lo cual puede haber un exantema o síntomas gastrointestinales. Estos anticuerpos se pueden medir en suero y el tratamiento consistirá en la eliminación de la dieta de la carne de origen animal[7,8]. Recientemente, los *Centers for Disease Control and Prevention* ha alertado sobre la posibilidad de este trastorno con síntomas inexplicables, tales como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómito[9,10]. Si bien el síndrome de alfa-gal se presenta en el sureste y occidente medio de los Estados Unidos de América, es importante señalar que hay reportes de la región amazónica de la Guyana Francesa, Ecuador y Colombia[11-13].

Por su parte, el angioedema hereditario es un trastorno autosómico dominante caracterizado por ataques recurrentes de dolor abdominal acompañados de edema de la cara, las extremidades o los genitales, cuya historia familiar es clave para sospecharlo. El diagnóstico se establece por la presencia de niveles bajos o disminución en la actividad del inhibidor del complemento 1 y en el consumo del factor 4 del complemento[14].

Es importante que, cuando se sospeche la presencia de cualquiera de estos trastornos, se realicen las pruebas confirmatorias necesarias y remitir al paciente a un alergólogo para ayudarnos en el manejo. En años recientes han aparecido tratamientos importantes para el angioedema hereditario, como los antagonistas de los receptores de bradicininas y los inhibidores de la calicreína, por lo cual es importante su identificación[15]. Ijeoma y McGill nos presentan dos casos ejemplificando cada una de estas afecciones en pacientes que se presentan con síntomas de TIIC[5].

El tercer artículo de este número, por Morel Cerda, Velarde Chávez y Remes Troche, aborda un tema muy actual: la controversia en la diferenciación entre gastroparesia y DF según los síntomas[16]. En los últimos años surgió la discusión entre los académicos sobre si se podría diferenciar la gastroparesia de la DF basándose en los síntomas de presentación[17]. Hay que recordar que la primera corresponde a una alteración en el vaciamiento gástrico del estómago, cuyo diagnóstico se establece mediante medicina nuclear, mientras que el segundo corresponde a un TIIC clasificado de acuerdo con los criterios de Roma IV[18]. En la gastroparesia predomina la náusea seguida de vómito[17], y en el DF el dolor epigástrico cuando se trata de un síndrome de dolor epigástrico o el malestar posprandial cuando se trata de un síndrome de distrés posprandial, ambos mediante los criterios de Roma IV[19]. Sin embargo, los síntomas no pueden predecir la presencia de gastroparesia o de DF, según los hallazgos de varias investigaciones, incluyendo el Consorcio de Gastroparesia de los Estados Unidos financiado por los Institutos Nacionales de Salud[20]. De hecho, en su estudio seminal, con 944 adultos con síntomas gastrointestinales altos que fueron reclutados en un periodo de 12 años, el 76% se clasificaron como gastroparesia y el 24% como DF. El primer hallazgo importante es que los síntomas no pudieron discriminar entre los dos grupos, y el segundo

hallazgo destacable es que a las 48 semanas de seguimiento el 42% de los pacientes inicialmente diagnosticados como gastroparesia fueron reclasificados a DF, y a su vez el 37% de aquellos inicialmente clasificados como DF fueron reclasificados como gastroparesia. Mas aún, los cambios en cualquier sentido no se relacionaron con ninguna diferencia en la gravedad de síntomas, y las biopsias de pared del estómago mostraron en ambos grupos pérdida de las células intersticiales de Cajal y de macrófagos CD206+, que poseen una función antiinflamatoria. Los hallazgos anteriores terminaron con la controversia de la discriminación de las dos afecciones con base en los síntomas o los mecanismos fisiopatológicos, y probablemente ambas pueden hacer parte de un continuo[20], y quizá debamos diagnosticar a los pacientes con DF con o sin gastroparesia. No obstante, por ahora hay que reconocerlas como dos trastornos diferentes. Finalmente, hay que decir que el tratamiento debe ir dirigido al síntoma predominante y no a la presencia o no de gastroparesia. En otras palabras, el uso de neuromoduladores centrales se debe dirigir al manejo del dolor o malestar, y los mismos neuromoduladores, antieméticos y procinéticos a las náuseas o el vómito, pero no determinar el tratamiento según la presencia o no de gastroparesia[21,22].

El cuarto artículo de este número, por Riera-Canales, Esquerra y Saps, revisa el SVC en niños[23]. Este es un TIIC con escasos datos epidemiológicos en pediatría, pero en Colombia se ha determinado una prevalencia del 3.8% al 6.1% en neonatos y hasta los 4 años de edad[24], y del 1% en niños de edad escolar en Ecuador[25].

El SVC es una enfermedad multifactorial asociada a la migraña con patrones de presentación similar; de hecho, cuatro de cada cinco niños responden al tratamiento antimigrañoso[26]. Así como en los adultos existen criterios para el síndrome de hiperémesis por cannabinoides, que se asemeja al SVC, hay que decir que no existen criterios de Roma IV para este trastorno en pediatría, pero hay que resaltar que su prevalencia ha aumentado significativamente debido a la disponibilidad legislativa de los cannabinoides, como refieren los autores[27]. El artículo revisa los diversos mecanismos fisiopatológicos del SVC, incluyendo la disfunción autonómica, la hiperreactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, las alteraciones mitocondriales relacionadas con el metabolismo energético, las alteraciones del vaciamiento gástrico (incluyendo la disminución de la ghrelina relacionada con el vaciamiento), las alteraciones de los canales de calcio y la excitabilidad neuronal (común con la migraña), la alteración en la inhibición central del reflejo emético regulado por el receptor cannabinoide CB1 y la intolerancia a la disminución estrogénica al final del ciclo hormonal[23]. El tratamiento debe ser multimodal y multidisciplinario, incluyendo cambios del estilo de vida, manejo psicológico y manejo farmacológico. Aunque podemos decir que en este aspecto hay pocos ensayos clínicos o estos son de baja calidad, se han recomendado ciproheptadina, propanolol y amitriptilina como tratamiento[28,29]. Mas allá de estos agentes, el uso de anticonvulsivantes debe ser realizado en conjunto con neurología. Recientemente, el aprepitant ha demostrado beneficio en la profilaxis y la interrupción de la crisis en estudios retrospectivos[30] y en estudios prospectivos de estimulación percutánea periférica en casos refractarios a fármacos[31]. Lo importante es la buena respuesta al tratamiento, por lo cual la falta de respuesta

debe indicar otras causas y debe llevar a investigaciones para descartar organicidad. El otro aspecto a considerar es que, en general, el SVC desaparece con el desarrollo y el crecimiento, pero se requieren ensayos clínicos prospectivos y controlados dirigidos al manejo de los síntomas, sobre todo abortivos.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no hubo financiamiento.

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 en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drossman DA, editor. Perfil clínico multi-dimensional (PCMD) para los trastornos funcionales gastrointestinales. 1.ª ed. en español. The Rome Foundation; 2015. Barcelona: Permanyer; 2015.
2. Drossman DA, Tack J, editores. Rome multidimensional clinical profile for the disorders of gut-brain interaction. 3rd edition. Raleigh, North Carolina: The Rome Foundation; 2021.
3. Iyengar P, Chang L. The multidimensional clinical profile for disorders of gut-brain interaction. Neurogastrolatam Rev. 2023;8(1):7-23.
4. Drossman DA, Chang L, Chey B, Kellow J, Tack J, Whitehead W, et al. Roma IV. Trastornos funcionales gastrointestinales: trastornos de la interacción intestino-cerebro. 4.ª ed. Ciudad de México: Intersistemas S.A. de C.V.; 2022.
5. Ijeoma BU, McGill SK. Delayed mammalian meat allergy (alpha-gal syndrome) and hereditary angioedema in the differential diagnosis of irritable bowel syndrome Neurogastrolatam Rev. 2023;8(1):24-34.
6. Benrajab KM, Singh G, Obah E. Hereditary angioedema presenting as irritable bowel syndrome: a case of early closure. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2015;5:29114.
7. Richards NE, Richards RD Jr. Alpha-gal allergy as a cause of intestinal symptoms in a gastroenterology community practice. South Med J. 2021;114:169-73.
8. McGill SK, Hashash JG, Platts-Mills TA. AGA clinical practice update on alpha-gal syndrome for the GI clinician: commentary. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21:891-6.
9. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). Alpha-gal syndrome. Ticks. Last reviewed: October 27, 2023. Disponible en: https://www.cdc.gov/ticks/alpha-gal/index.html#:~:text=AGS%20symptoms%20occur%20after%20people,cases%20of%20AGS%20were%20identified.
10. American Gastroenterological Association. CDC sounds the alarm on alpha-gal syndrome. August 2, 2023. Disponible en: https://gastro.org/news/cdc-sounds-the-alarm-on-alpha-gal-syndrome/.
11. Epelboin L, Roche F, Dueymes M, Guillot G, Duron O, Nacher M, et al. Allergy to mammalian meat linked to alpha-gal syndrome potentially after tick bite in the Amazon: a case series. Am J Trop Med Hyg. 2021;105:1396-403.
12. Vanegas E, Félix M, Farfan Bajana MJ, Robles-Velasco K, Panchana Lascano M, Crespo Shijin C, et al. An approach to a patient with suspected meat allergy due to underlying alpha-Gal syndrome in a resource-limited setting. JAAD Case Rep. 2022;21:173-5.
13. García MB, Gómez-Samper AF, García E, Penaranda A. Delayed urticaria or anaphylaxis after consumption of red meat with evidence of alpha-gal sensitisation. BMJ Case Rep. 2020;13:e236923.
14. Staller K, Lembo A, Banerji A, Bernstein JA, Shah ED, Riedl MA. Consider hereditary angioedema in the differential diagnosis for unexplained recurring abdominal pain. J Clin Gastroenterol. 2022;56:740-7.
15. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77:1961-90.
16. Morel Cerda EC, Velarde Chávez J, Remes Troche JM. Gastroparesia o dispepsia funcional: ¿espectro de una misma enfermedad o entidades diferentes? Neurogastrolatam Rev. 2023;8(1):36-53.

17. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. Gut. 2019;68:2238-50.
18. Camilleri M, Sanders KM. Gastroparesis. Gastroenterology. 2022;162:68-87.e1.
19. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2016;150:1380-92.
20. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, Abell TL, Bernard CE, Koch KL, et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Institutes of Health Gastroparesis Clinical Research Consortium. Functional dyspepsia and gastroparesis in tertiary care are interchangeable syndromes with common clinical and pathologic features. Gastroenterology. 2021;160:2006-17.
21. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. Lancet. 2020;396:1689-702.
22. Lacy BE, Chase RC, Cangemi DJ. The treatment of functional dyspepsia: present and future. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2023;17:9-20.
23. Riera-Canales C, Esquerra CK, Saps M. Síndrome de vomito cíclico en niños: ¿cuál es la evidencia? Neurogastrolatam Rev. 2023;8(1):55-69.
24. Chogle A, Velasco-Benítez CA, Koppen IJ, Moreno JE, Ramírez Hernández CR, Saps M. et al. A population-based study on the epidemiology of functional gastrointestinal disorders in young children. J Pediatr. 2016;179:139-43.
25. Játiva E, Velasco-Benítez CA, Koppen IJ, Játiva-Cabezas Z, Saps M. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in schoolchildren in Ecuador. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63:25-8.
26. Raucci U, Borrelli O, Di Nardo G, Tambucci R, Pavone P, Salvatore S, et al. Cyclic vomiting syndrome in children. Front Neurol. 2020;11:583425.
27. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid hyperemesis syndrome: diagnosis, pathophysiology, and treatment — a systematic review. J Med Toxicol. 2017;13:71-87.
28. Kovacic K, Li BUK. Cyclic vomiting syndrome: a narrative review and guide to management. Headache. 2021;61:231-43.
29. Li BUK. Managing cyclic vomiting syndrome in children: beyond the guidelines. Eur J Pediatr. 2018;177:1435-42.
30. Cristofori F, Thapar N, Saliakellis E, Kumaraguru N, Elawad M, Kiparissi F, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant in children with cyclical vomiting syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40:309-17.
31. Karrento K, Venkatesan T, Zhang L, Pawela L, Simpson P, Li BUK. Percutaneous electrical nerve field stimulation for drug-refractory pediatric cyclic vomiting syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;77:347-53.