

"American Gastroenterological Association Technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis"

Herny P. Parkman,* William L. Hasler,** Robert S. Fisher*

* Temple University School of Medicine Philadelphia, Pennsylvania, ** University of Michigan Medical Center Ann arbor, Michigan

Asociación Americana de Gastroenterología Revisión técnica sobre el diagnóstico y tratamiento de la gastroparesia

Abreviaturas utilizadas en este artículo:

CMV: citomegalovirus, **SNC:** sistema nervioso central, **ECG:** electrogastrografía, **FDA:** Food and Drug Administration (Administración de alimentos y bebidas), **ERGE:** enfermedad por reflujo gastroesofágico, **CMM:** complejo motor migratorio.

El vaciamiento gástrico normal refleja un esfuerzo coordinado entre diferentes regiones del estómago y el duodeno y, asimismo, una modulación extrínseca por el sistema nervioso central (SNC) y factores del intestino distal. Los fenómenos importantes relacionados con el vaciamiento gástrico normal incluyen relajación del fondo a fin de acomodar el alimento, contracciones antrales para la trituración de partículas alimentarias grandes, relajación pilórica a fin de permitir la salida del alimento del estómago y coordinación antropiloroduodenal de los fenómenos motores. La dismotilidad gástrica incluye retraso del vaciamiento del estómago (gastroparesia), vaciamiento gástrico acelerado (como se observa en el síndrome de vaciamiento rápido) y otras disfunciones motoras, por ejemplo, el deterioro de la distensión del fondo que se encuentra más comúnmente en la dispepsia funcional. Aún no se define claramente la importancia de las disritmias gástricas. Los trastornos de la motilidad del estómago pueden presentarse con una gama de síntomas de gravedad variable. En esta revisión técnica se valora sistemáticamente la literatura de investigación clínica y se proporcionan recomendacio-

nes para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con gastroparesia. La literatura publicada revisada por compañeros sobre gastroparesia se investigó en PubMed utilizando las palabras clave gastroparesia, motilidad gástrica y dismotilidad gástrica. En esta investigación se incluyeron artículos de referencia de manuscritos publicados, capítulos de libros y resúmenes recientes de reuniones nacionales e internacionales.

SÍNTOMAS Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA GASTROPARESIA

La gastroparesia es un trastorno crónico sintomático del estómago que se caracteriza por retraso del vaciamiento gástrico sin obstrucción mecánica alguna. Los síntomas de gastroparesia son variables e incluyen saciedad temprana, náuseas, vómitos, meteorismo y molestia abdominal. En 146 pacientes con gastroparesia hubo náuseas en 92%, vómitos en 84%, meteorismo abdominal en 75% y saciedad temprana en 60 por ciento.¹ Las complicaciones de la gastroparesia pueden contribuir a morbilidad en el paciente e incluyen esofagi-

† Traducción del artículo publicado en *Gastroenterology* 2004; 127: 1592-1622. Bajo autorización expresa de la American Gastroenterological Association y ELSEVIER.

Copyright Elsevier, American Gastroenterological Association.

Esta revisión de la literatura y las recomendaciones que se incluyen los preparó el American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee (Comité de Práctica Clínica de la Asociación Estadounidense de Gastroenterología). El artículo lo aprobaron el Comité el 16 de mayo de 2004 y el AGA Governing Board el 23 de septiembre del mismo año.

tis, desgarro de Mallory-Weiss y bezoares de vegetales fundamentalmente.^{2,3}

Los síntomas de gastroparesia son inespecíficos y pueden simular trastornos estructurales, como enfermedad ulcerosa, obstrucción parcial gástrica o del intestino delgado, cáncer del estómago y trastornos pancreatobiliares.² Existe, asimismo, una superposición entre los síntomas de gastroparesia y dispepsia funcional. Esta última se caracteriza por molestia crónica o recurrente en el abdomen alto; sin embargo, muchas personas comentan síntomas de dismotilidad, incluyendo náuseas, vómitos y saciedad temprana, y subgrupos de pacientes con dispepsia funcional muestran retrasos del vaciamiento gástrico.^{4,5} De hecho, puede considerarse que la gastroparesia idiopática es una de las causas de dispepsia funcional. En fecha reciente, se validó un instrumento cuantitativo para síntomas relacionados con gastroparesia.⁶

La correlación de los síntomas con retraso del vaciamiento gástrico es variable en la gastropatía diabética, la gastroparesia idiopática y la dispepsia funcional.⁷⁻⁹ En estudios recientes se informó que la saciedad temprana, la plenitud posprandial y los vómitos precedían un retraso del vaciamiento gástrico en pacientes con dispepsia funcional.^{4,5} En enfermos con diabetes, se encontró que la plenitud y el meteorismo abdominales precedían retraso del vaciamiento gástrico.¹⁰ En algunos estudios clínicos farmacológicos de agentes procinéticos, ha sido deficiente la correlación entre la mejoría del síntoma y la aceleración del vaciamiento gástrico. En contraste, se informó que la cisaprida disminuye la presión gástrica y el meteorismo asociados con una mejoría del vaciamiento.¹¹ En personas con síntomas de gastroparesia cuyos índices de vaciamiento gástrico son normales, otras anomalías motoras, mioeléctricas o sensoriales pueden desencadenar síntomas.

En 46 a 89% de los pacientes con gastroparesia se encuentra molestia o dolor abdominal, pero no suele ser el síntoma predominante, en contraste con su prominencia en la dispepsia funcional.^{1,12} El dolor abdominal en la gastroparesia responde mal al tratamiento de esta última.¹² Los enfermos con dispepsia funcional muestran una sensibilidad exagerada a la distensión gástrica, que sugiere la contribución de una disfunción neural aferente a la patogénesis del síntoma.¹³ De igual forma, en pacientes diabéticos con síntomas dispépticos, la distensión gástrica origina náuseas, meteorismo y molestia abdominal exagerados, sugiriendo así que es posible que en algunos enfermos con gastroparesia participe en la génesis del síntoma una disfunción nerviosa sensorial.¹⁴

La mayoría de los pacientes con gastroparesia son mujeres. En una investigación grande, 82% de enfermos gastroparésicos eran femeninos.¹ Las mujeres tienden a mostrar ritmos de vaciamiento más lentos que los varones, en especial durante la última parte del ciclo menstrual (la fase lútea).^{15,16} Se piensa que la progesterona reduce la contractilidad de la musculatura gástrica.

Es difícil estimar la prevalencia y el impacto socioeconómico de la gastroparesia debido a la correlación incompleta de los síntomas con el vaciamiento gástrico y la prevalencia aparentemente más alta de este trastorno en centros médicos académicos que en la comunidad. Casi todos los estudios basados en población de subgrupos de pacientes con riesgo de gastroparesia se dirigen a los síntomas más que a los hallazgos centelleográficos gástricos. En estas investigaciones, 11 a 18% de los enfermos con diabetes comentaron síntomas compatibles con dismotilidad gastrointestinal alta como náuseas y vómitos.^{17,18} Sin embargo, la prevalencia de gastroparesia, estimada por estudios de vaciamiento gástrico en pacientes seleccionados aleatoriamente en una clínica de diabetes en un centro médico académico fue de 48 por ciento.¹⁰ Utilizando cuestionarios validados, diversos investigadores publicaron que los síntomas de gastroparesia se acompañan de una disminución de la calidad de vida tanto en pacientes diabéticos como en poblaciones de la comunidad.^{19,20}

Los gastos de cuidados de la salud para la atención de una gastroparesia son importantes. En un análisis de la base de datos del North Carolina Hospital Discharge, en 1998, hubo 45 admisiones con diagnóstico primario de gastroparesia diabética y 1,431 internamientos adicionales de pacientes diabéticos en quienes la gastroparesia era un factor que contribuyó a la necesidad de hospitalizarlos.²¹ El tiempo promedio de hospitalización en este análisis fue de cinco días. En un estudio no publicado de pacientes con gastroparesia grave, se estimó que los costos de cuidados de la salud por gastroparesia fueron en promedio de \$6,972 U.S. dólares por paciente al mes.²² Casi todos los gastos en este estudio se atribuyeron a las necesidades de hospitalización y el uso temporal o por tiempo prolongado de hiperalimentación intravenosa. Las pruebas diagnósticas en pacientes con posible gastroparesia se acompañan de costos importantes, en especial por la endoscopia y centelleografía de vaciamiento gástrico. En algunas modalidades diagnósticas menos bien establecidas que se llevan a cabo en centros de referencia (p. ej., manometría antroduodenal, electrogastrografía ([EGG]), puede ser difícil obtener el reembolso por terceras partes que pagan a pesar de la

concesión reciente de códigos para estos procedimientos.²³ De igual forma, algunas aseguradoras consideran que algunos tratamientos novedosos para pacientes con gastroparesia resistente (p. ej., inyección pilórica de toxina botulínica, estimulación gástrica eléctrica) son experimentales y no aceptan reembolsarlos.

VALORACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE GASTROPARESIA

Generalidades sobre la conducta diagnóstica

Se diagnostica gastroparesia cuando se demuestra un retraso del vaciamiento gástrico en una persona sintomática después de excluir otras posibles causas de los síntomas (*Cuadro 1*). Con frecuencia se sospecha gastroparesia en subgrupos de pacientes con perfiles específicos. Síntomas característicos en una persona con diabetes mellitus tipo 1 de larga duración sugieren gastroparesia diabética, en tanto que la sintomatología similar en una mujer joven es compatible con gastroparesia idiopática. Puede considerarse el diagnóstico de dispepsia funcional si el síntoma predominante es dolor,

en tanto que anomalías de la defecación concurrentes sugieren la posibilidad de síndrome de intestino irritable. Es posible que se presente retraso del vaciamiento gástrico después de una cirugía del abdomen, en especial cuando se daña el nervio vago. Los vómitos relacionados con la gastroparesia deben diferenciarse de la regurgitación debida a enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) o del síndrome de ruminación, los vómitos episódicos del síndrome de vómitos cíclicos, los vómitos autoprovocados de la bulimia y del dolor y vómitos abdominales del síndrome de arteria mesentérica superior. Los pacientes con síntomas de gastroparesia graves, de larga duración, pueden parecer deshidratados o malnutridos. Un chapoteo por succión durante la auscultación del epigastrio en tanto se mueve al paciente de un lado a otro o se palpa rápidamente el epigastrio, indica exceso de líquido en el estómago por gastroparesia o una obstrucción mecánica de la desembocadura gástrica.²⁴

Casi todas las personas en quienes se sospecha gastroparesia requieren endoscopia alta o una serie radiológica gastrointestinal alta a fin de excluir una obstrucción mecánica o enfermedad ulcerosa. La obstrucción

CUADRO 1

VALORACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE GASTROPARESIA

1. Investigación inicial
 - a) Interrogatorio y examen físico
 - b) Pruebas sanguíneas
 - Biometría hemática completa
 - Perfil metabólico completo, incluyendo glucosa, potasio, creatinina, proteínas totales, albúmina, calcio
 - Amilasa, si el dolor abdominal es un síntoma importante
 - Prueba de embarazo, si es apropiada
 - c) Series para obstrucción abdominal, si el vómito o el dolor es agudo o grave
2. Valorar trastornos orgánicos
 - a) Endoscopia alta a fin de valorar para obstrucción mecánica o lesiones de la mucosa (alternativa: serie gastrointestinal alta con bario, a menudo con tránsito de intestino delgado)
 - b) Ultrasonografía biliar si el dolor abdominal es un síntoma importante
3. Valorar para retraso del vaciamiento gástrico
 - a) Prueba de vaciamiento gástrico de fase sólida
 - b) Selección para causas secundarias de gastroparesia
 - Pruebas de función tiroidea (hormona estimulante de la tiroides)
 - Serologías reumatológicas (p. ej., anticuerpo antinuclear, anticuerpo a esclerodermia [Sc170])
 - Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})
4. Ensayo terapéutico con un fármaco procinético, un medicamento antiemético, o ambos
5. Si no hay respuesta clínica, considerar una investigación más amplia
 - a) EGG
 - b) Manometría antroduodenal
 - c) Valoración del intestino delgado con enteroclisia o tránsito
 - d) Pruebas de laboratorio adicionales, si está indicado ANNA, anticuerpo transglutaminasa tisular

mecánica de la desembocadura gástrica puede depender de estenosis pilórica, neoplasia o enfermedad ulcerosa activa en el duodeno, el conducto pilórico o el antro prepilórico. La presencia de alimento retenido en el estómago después de un ayuno durante toda la noche sin alguna obstrucción concurrente sugiere gastroparesia. En casos graves pueden formarse bezoares. La endoscopia es más sensible que la radiografía con bario en la detección de lesiones de la mucosa.²⁴ Las técnicas de doble contraste mejoraron la sensibilidad de los estudios radiológicos. Se lleva a cabo una radiografía de contraste de intestino delgado en pacientes con síntomas resistentes, en quienes la sintomatología sugiere una causa de intestino delgado (p. ej., distensión extensa, esteatorrea, emesis feculenta), o en enfermos con dilatación de las asas de intestino delgado en una radiografía simple. Cuando se solicita una radiografía gastrointestinal alta, puede incluirse un tránsito de intestino delgado a fin de seleccionar para lesiones del mismo. Este estudio es preciso para detectar una obstrucción de alto grado del intestino delgado, suele proporcionar una valoración adecuada del íleon terminal y rara vez puede sugerir un síndrome de arteria mesentérica superior. La enterocolitis (enema de intestino delgado), que se obtiene después de colocar una sonda nasoduodenal o bucoduodenal, proporciona imágenes de doble contraste y es más precisa para detectar lesiones pequeñas de la mucosa intestinal, obstrucciones de grado medio a intermedio y neoplasias de intestino delgado.²⁵ Para la detección y localización de una obstrucción intestinal también puede ser útil el estudio de tomografía por computadora con un medio de contraste oral e intravenoso.

Una vez que se excluye una afección mecánica del estómago y el intestino delgado, suele determinarse el índice de vaciamiento gástrico de alimentos sólidos mediante centelleografía. Un resultado anormal de la prueba de vaciamiento gástrico sugiere, pero no comprueba, que los síntomas se deben a gastroparesia. Cuando el vaciamiento gástrico es normal, deben considerarse otras causas de los síntomas. Sin embargo, en pacientes sintomáticos con vaciamiento gástrico normal no es posible descartar un trastorno de la función gástrica motora porque las disfunciones regionales del estómago, incluyendo un deterioro de la relajación del fondo o las disritmias gástricas y eléctricas, pueden acompañarse de síntomas.²⁶

Otras pruebas que complementan el hallazgo de retraso del vaciamiento gástrico incluyen las químicas tiroideas a fin de descartar hipotiroidismo, valores de hemoglobina glucosilada para estimar el control de la

glucemia a largo plazo en pacientes diabéticos y otros estudios en sangre a fin de seleccionar para trastornos reumatológicos, padecimientos neuromusculares o fenómenos paraneoplásicos. Una vez que se excluyen otras causas se diagnostica gastroparesia idiopática.

VALORACIÓN DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO, LA FUNCIÓN MOTORA Y LA ACTIVIDAD MIOELÉCTRICA DEL ESTÓMAGO

Se han propuestos varios métodos para cuantificar el vaciamiento, la función motora y la actividad mioelétrica del estómago (*Cuadro 2*).

Técnicas radiológicas de contraste

La serie gastrointestinal alta con bario es un método insensible para medir el vaciamiento gástrico debido a que es difícil cuantificar la fracción relativa del contraste que pasa al intestino y porque el bario no es una comida de prueba "fisiológica".²⁷ No obstante, puede sugerir retención gástrica por un vaciamiento deficiente de bario del estómago, dilatación gástrica y la presencia de alimento retenido o de un bezoar gástrico. La falta de vaciamiento de bario, o muy poco, a los 30 minutos y la retención gástrica de bario a las seis horas sugieren gastroparesia.²⁸ El mayor valor de la radiografía con bario estriba en la exclusión de lesiones en la mucosa y de obstrucción mecánica de la desembocadura gástrica.

Centelleografía del vaciamiento gástrico

La centelleografía del vaciamiento gástrico de una comida de fase sólida se considera el estándar ideal para el diagnóstico de gastroparesia porque este estudio cuantifica el vaciamiento de una comida calórica. La medición del vaciamiento gástrico de sólidos es más sensible para detectar gastroparesia porque el vaciamiento de líquidos puede permanecer normal incluso en pacientes con enfermedad avanzada. Los estudios de vaciamiento de fase líquida se hacen más comúnmente después de cirugía gástrica en pacientes en los que se sospecha síndrome de vaciamiento rápido. Se ha discutido la utilidad de la centelleografía gástrica para dirigir el tratamiento y predecir la respuesta.^{11,29} Algunos clínicos proponen llevar a cabo una centelleografía doble de vaciamiento de sólidos y líquidos en pacientes que se sometieron a cirugía gástrica a fin de establecer si los síntomas resultan de retraso del vaciamiento de sólidos o del vaciamiento rápido de líquidos.

CUADRO 2
PRUEBAS PARA VALORAR LAS FUNCIONES MOTORA Y MIOELÉCTRICA GÁSTRICAS

	Ventajas	Desventajas
Pruebas para valorar el vaciamiento gástrico	Valora lesiones de la mucosa	No fisiológica
Estudio radiológico gastrointestinal alto con bario	Estándar ideal	Exposición a radiación (moderada)
Centelleografía	No invasora	Exposición a radiación (mínima)
Pruebas del aliento utilizando ¹³ C	Permite valorar vaciamiento de sólidos y líquidos	Requiere absorción en intestino delgado, metabolismo hepático y excreción pulmonar normales
Ultrasonografía para cambios en el área antral	No invasora	Requiere experiencia para imágenes e interpretación
Imágenes de resonancia magnética	No invasora	Mide principalmente el vaciamiento de líquidos
Pruebas para valorar la actividad gástrica contráctil	Fisiológica	Cara, requiere tiempo
Manometría antroduodenal	No invasora	Requiere centros especializados y programas de computadora
Barostato gástrico	Valora la contractilidad en los periodos de ayuno y posprandial	Invasora
Pruebas para valorar la actividad bioeléctrica gástrica	Mide la relajación y contracción gástricas proximales	Se requiere experiencia para practicarla y llevarla a cabo
EKG	No invasora	Invasora
Pruebas para valorar la acomodación gástrica	Mide la respuesta de acomodación gástrica proximal	Técnica de investigación
Barostato gástrico	Mide la combinación de acomodación y sensibilidad	El artefacto por movimiento puede dificultar la interpretación de los registros
Prueba de saciedad		Invasora
		Técnica de investigación
		El globo puede interferir con la acomodación
		Simple
		No bien estandarizada o aceptada

Adaptado de Quigley, et al.²⁴ y Hasler WL, Koch KL. Diabetic gastroparesis. AGA Postgraduate Course, Mayo 19-20, 2001.

Para estudios de la fase sólida, casi todos los centros utilizan un emparedado de huevo marcado con coloide de sulfuro ^{99m}Tc como comida de prueba.²⁷ En fecha más reciente, se propuso una comida utilizando claras de huevo Eggbeaters (ConAgra Food, Inc., Downers, IL) con imágenes estándar a las 0, 1, 2 y 4 horas posprandiales a fin de proporcionar un grado de estandarización entre diferentes centros.³⁰ Este comida de prueba tiene un contenido muy bajo de grasa y en teoría podría proporcionar resultados diferentes a los las comidas convencionales. Cualquiera que sea la comida que se utilice, es necesario cocinar el radiomarcador con la misma a fin de asegurar la unión del radioisótopo a la fase sólida. Ello evita la elución del radiomarcador dentro de la fase líquida, que podría producir una medición errónea del vaciamiento gástrico más rápido de la fase líquida.³¹ La valoración centelleográfica del vaciamiento debe pro-

longarse cuando menos dos horas después de consumir la comida.

Incluso con la prolongación del estudio centelleográfico hasta este tiempo, es posible que haya una variabilidad importante día a día (hasta 20%) en los ritmos de vaciamiento gástrico.³² Para tiempos más cortos es menos segura la prueba debido a las variaciones más grandes del vaciamiento gástrico normal. Algunos investigadores aconsejan prolongar la centelleografía a cuatro horas a fin de mejorar la precisión para determinar la presencia de gastroparesia.^{33,34}

De manera característica, el vaciamiento de sólidos muestra una fase de retraso seguida de una fase de vaciamiento lineal prolongada. A partir del perfil de vaciamiento de una comida radiomarcada, es posible calcular una variedad de parámetros. El método más simple para interpretar un estudio de vaciamiento gástrico es infor-

mar el porcentaje de retención en tiempos definidos después de consumir la comida (por lo general dos y cuatro horas). También es posible calcular el tiempo de la mitad de vaciamiento; sin embargo, la extrapolación de la curva de vaciamiento de un individuo que no vacía 50% de la comida consumida durante el tiempo real de obtención de las imágenes puede proporcionar una determinación imprecisa de la mitad del tiempo de vaciamiento.³⁵

Los pacientes deben suspender medicamentos que pueden afectar el vaciamiento gástrico durante un periodo adecuado antes de este estudio basado en la vía media de los fármacos (*Cuadro 3*). Con la mayor parte de los medicamentos, será de 48 a 72 horas. Los analgésicos opiáceos y los fármacos anticolinérgicos retrasan el vaciamiento gástrico. Los medicamentos procinéticos que aceleran el vaciamiento pueden dar un resultado del vaciamiento gástrico normal falso. Cuando los síntomas son graves, antes de llevar a cabo la centelleografía gástrica pueden proporcionarse antagonistas del receptor de serotonina, como el ondansetrón, que tienen poco efecto en el vaciamiento gástrico. La hiperglucemia (valor de glucosa > 270 mg/dL) retrasa el vaciamiento gástrico en pacientes diabéticos.²⁶ No es irrazonable posponer el estudio del vaciamiento gástrico hasta que se logra la euglucemia relativa a fin de obtener una determinación segura de los parámetros del vaciamiento sin la presencia de una alteración metabólica aguda. Las mujeres premenopáusicas tienen un vaciamiento gástrico más lento que los varones,^{15,16} de tal manera que algunos autores aconsejan utilizar valores de referencia separados para mujeres premenopáusicas.⁴

Prueba del aliento para gastroparesia

Se validaron para medir el vaciamiento gástrico pruebas del aliento en las que se utiliza el isótopo no radiactivo ¹³C unido a una sustancia digerible. Con mayor frecuencia se incluye en una comida sólida, como un panecillo, un triglicérido de cadena media, octanoato marcado con ¹³C.³⁶⁻³⁸ En otros estudios se ha unido ¹³C a acetato o algas proteináceas (*Spirulina*).³¹ Después de la ingestión y el vaciamiento gástrico, se absorbe el octanoato ¹³C en el intestino delgado y se metaboliza en ¹³CO₂, que a continuación se expulsa por los pulmones durante la respiración. La etapa que limita el ritmo es el índice de vaciamiento gástrico de sólidos. En consecuencia, la prueba del aliento con octanoato proporciona una medida del vaciamiento de fase sólida. La prueba del

CUADRO 3
MEDICAMENTOS QUE AFECTAN EL VACIAMIENTO GÁSTRICO

- Retraso del vaciamiento gástrico
- Analgésicos opioides
- Fármacos anticolinérgicos
- Antidepresores tricíclicos
- Bloqueadores del canal del calcio
- Progesterona
- Octreótido
- Inhibidores de la bomba de protones
- Antagonista del receptor H₂
- Interferón alfa
- L-dopa
- Fibra
- Sucralfato
- Antiácidos de hidróxido de aluminio
- Agonistas del receptor adrenérgico β
- Glucagón
- Calcitonina
- Dexfenfluramina
- Difenhidramina
- Alcohol
- Tabaco/nicotina
- Tetrahidrocanabinol
 - Aceleración del vaciamiento gástrico
- Fármacos procinéticos
- Metoclopramida
- Eritromicina/claritromicina
- Cisaprida
- Domperidona
- Tegaserod
- Antagonista del receptor adrenérgico β

aliento con octanoato proporciona resultados reproducibles que se correlacionan con los hallazgos en la centelleografía del vaciamiento gástrico.³⁶⁻³⁸ En las pruebas del aliento con ¹³C no se utiliza radiación ionizante y pueden emplearse para estudiar pacientes en la comunidad o incluso a la cabecera, cuando no se dispone con facilidad de instalaciones de cámara gamma. Las muestras del aliento pueden preservarse y enviarse al laboratorio para análisis. Casi todas las pruebas del aliento con octanoato se llevan a cabo para investigación clínica y estudios farmacéuticos. La inclusión de esta modalidad diagnóstica en la práctica clínica ha sido limitada. Es necesario validar este estudio en pacientes con enfisema, cirrosis, esprue celiaco e insuficiencia pancreática porque es posible que en estos trastornos se deterioren los índices metabólicos del octanoato.

Electrogastrografía (EGG)

El estudio de EGG registra la actividad mioeléctrica gástrica, que se conoce como onda lenta, utilizando electrodos cutáneos fijados a la superficie anterior abdomen sobre el estómago.³⁹ La onda lenta tiene a su cargo el control de la frecuencia máxima y la propagación aboral controlada de contracciones gástricas distales. La frecuencia normal de la onda lenta gástrica es alrededor de 3 cpm. El consumo de una comida aumenta la amplitud de la señal de la EGG y se piensa que resulta de un incremento de la contractilidad antral o la distensión mecánica del estómago. La prueba de EGG cuantifica la frecuencia y regularidad dominantes de la actividad mioeléctrica gástrica, cuantifica el porcentaje de tiempo en que existen ritmos de onda lenta anormales durante el ayuno y posprandiales, y valora el aumento de la amplitud (o potencia) después de una comida.³⁵ En general, se define que un EGG es anormal cuando el porcentaje de tiempo de disritmias excede de 30% del tiempo de registro, el consumo de una comida no despierta un incremento en la amplitud de la señal o los dos.⁴⁰

Se han caracterizado en pacientes con gastroparesia idiopática y diabética, disritmias gástricas (taquigastría, bradigastría) y respuestas de amplitud EGG disminuida al consumo de una comida.⁴¹ Asimismo, se han descrito anomalías mioeléctricas gástricas en pacientes con náuseas y vómitos inexplicables, cinetosis y náuseas y vómitos del embarazo.³⁵ Se observan anomalías en la EGG en 75% de enfermos con gastroparesia en comparación con 25% de pacientes sintomáticos con vaciamiento gástrico normal.⁴⁰ Algunos investigadores sugieren que las anomalías en la EGG y el retraso del vaciamiento gástrico pueden definir poblaciones de pacientes ligeramente diferentes con síntomas dispépticos.⁴² En algunos subgrupos de enfermos se han correlacionado mejor las respuestas sintomáticas a tratamientos con fármacos antieméticos o procinéticos con la resolución de disritmias gástricas que con la aceleración del retraso del vaciamiento.⁸ La hiperglucemia puede provocar disritmias en pacientes diabéticos.⁴³

Clínicamente se ha utilizado la EGG con el fin de demostrar anomalías gástricas mioeléctricas en pacientes con náuseas y vómitos inexplicables o dispepsia funcional. La EGG se considera un coadyuvante de la centelleografía del vaciamiento gástrico como parte de una valoración amplia de pacientes con síntomas resistentes que sugieren un trastorno de la motilidad gastrointestinal alta.^{35,40} Sin embargo, hasta la fecha existen muy pocas investigaciones que validen la utilidad de la EGG

en el tratamiento de pacientes con sospecha de dismotilidad gástrica.

Manometría antroduodenal

La manometría antroduodenal proporciona información sobre las funciones motoras gástrica y duodenal en periodos tanto de ayuno como posprandial.^{35,44} La manometría puede llevarse a cabo en ambientes estacionarios en un periodo de cinco a ocho horas o en forma ambulatoria durante 24 horas utilizando transductores de estado sólido. Los estudios ambulatorios proporcionan la ventaja de correlacionar los síntomas con patrones motores anormales; sin embargo, en estos estudios la migración del catéter puede limitar la interpretación de la motilidad gástrica. La manometría ambulatoria se reserva más bien para caracterizar la función motora del duodeno. Las indicaciones propuestas para manometría antroduodenal incluyen:

1. Caracterización de la disfunción motora en pacientes con náuseas y vómitos inexplicables.
2. Delineación de la causa de estasis gástrica o de intestino delgado (p. ej., neuropatía o miopatía visceral).
3. Apoyo cuando se sospecha el diagnóstico de pseudo-obstrucción intestinal crónica.³⁵

Se encuentran patrones motores gastrointestinales precisos en los periodos interdigestivo (ayuno) y digestivo (alimenticio). El patrón interdigestivo (ayuno) consiste en tres fases cíclicas que se conocen como complejo motor migratorio (MMC) que recurre a intervalos de dos horas, aproximadamente, a menos que se interrumpen por una comida. La fase I es un periodo de latencia motora que va seguido de un lapso de contracciones fásicas intermitentes (fase II). El MMC culmina en un brote de contracciones rítmicas regulares que se propagan desde el antro a través del intestino delgado proximal (fase III, frente de actividad). Suele considerarse que las contracciones propulsoras intensas durante la fase III son una "guardabarrera intestinal" fisiológica y tienen a su cargo la eliminación de fibra dietética y sólidos no digeribles del intestino alto. La alimentación interrumpe el MMC y lo sustituye con un patrón motor de alimentación de contracciones antrales y duodenales más regulares, de amplitud variable, que pueden ser de carácter segmentario o propagador.

En la gastroparesia, la manometría antroduodenal puede mostrar una disminución de la frecuencia/fuerza

de las contracciones antrales y el surgimiento de la mayor parte de los complejos fase III en el duodeno. En algunas personas es posible observar un incremento de la actividad tónica y fásica del píloro (“piloroespasmo”) o brotes irregulares de contracciones del intestino delgado.⁴⁵ Más aún, la prevalencia de disfunción motora concomitante del intestino delgado en pacientes con gastroparesia varía de 17 a 85% en diferentes estudios.^{46,47} La manometría antroduodenal puede ayudar a confirmar o excluir un síndrome de dismotilidad subyacente cuando los resultados de las pruebas de vaciamiento gástrico son normales o limítrofes. Con un registro estacionario preciso, las reducciones de los índices de motilidad antral distal posprandial se correlacionan con el deterioro del vaciamiento gástrico de sólidos.⁴⁸ Hallazgos normales en la manometría aunados a un resultado normal de la prueba de tránsito sugieren fuertemente que los síntomas no se deben a disfunción motora antral.³⁵

La manometría antroduodenal puede diferenciar entre una enfermedad neuropática o miopática del intestino delgado y sugerir una obstrucción del mismo no sospechada o un síndrome de ruminación.^{35,49} Los trastornos miopáticos, como esclerodermia o amiloidosis, producen una actividad contráctil de amplitud anormalmente baja, en tanto que las afecciones neuropáticas se caracterizan por contracciones de amplitud normal con propagación anormal, incluyendo pérdida de la fase III intestinal, brotes aleatorios y falta de conversión al patrón de alimentación después de consumir una comida. Dos patrones de anomalías motoras del intestino delgado pueden sugerir una obstrucción mecánica oculta:

1. Contracciones posprandiales agrupadas con una duración mayor a 30 minutos separadas por latencia.
2. Contracciones prolongadas (> 8 segundos) o sumadas simultáneas que sugieren un fenómeno de cavidad común de un segmento dilatado del intestino.⁵⁰

En algunos pacientes con síndrome de ruminación, la manometría antroduodenal puede mostrar un patrón característico de contracciones simultáneas en todos los sitios de registro (ondas R) secundarias a aumentos de las presiones intraabdominales por actividad muscular somática, en especial durante el periodo posprandial.⁵¹

En estudios pediátricos, la ausencia de MMC predice una respuesta mala a medicamentos procinéticos.⁵² Algunos investigadores llevan a cabo una manometría antroduodenal con infusiones de eritromicina, octreótido, o los dos, a fin de predecir la respuesta clínica del paciente al tratamiento prolongado con estos fármacos.⁵³ Otros es-

tudios sugieren que los hallazgos en la manometría antroduodenal pueden influir en las decisiones terapéuticas en muy pocos pacientes (~ 20%) con síndromes de dismotilidad.⁵⁴ La validación de la manometría como prueba diagnóstica crítica para el tratamiento de enfermos con sospecha de dismotilidad gástrica o del intestino delgado es incompleta.

Otras pruebas de la función gástrica motora

Se propusieron varias otras técnicas para medir la función gástrica motora.

Ultrasonografía. La ultrasonografía transabdominal mide varios parámetros de la función gástrica motora. Cambios seriados en el área antral transversal pueden proporcionar un índice del vaciamiento gástrico.⁵⁵ Se considera que este último es completo cuando el área antral regresa al nivel basal en ayuno. La sonografía dúplex puede cuantificar el flujo transpilórico del contenido gástrico líquido. También se ha utilizado la ultrasonografía para medir la acomodación del estómago proximal.³¹ Desafortunadamente, las determinaciones del vaciamiento gástrico mediante ultrasonido dependen del operador y se demostró que sólo son seguras para medir los índices de vaciamiento de líquidos. El estudio puede ser difícil en individuos obesos. Como consecuencia de estos inconvenientes, la ultrasonografía se utiliza más comúnmente sólo en ambientes de investigación.

Imágenes de resonancia magnética. Las imágenes de resonancia magnética pueden medir el vaciamiento y la acomodación del estómago utilizando estudios abdominales transaxiales cada 15 minutos.³¹ Las imágenes de resonancia magnética pueden diferenciar entre el volumen gástrico de una comida y el volumen gástrico total y permiten determinar los índices de secreción gástrica. Este estudio sin radiación, no invasor, es atractivo; sin embargo, el equipo especializado, el tiempo necesario para la interpretación y el costo han limitado su uso a investigación clínica, principalmente en centros europeos.

Tomografía por computadora con emisión de fotón único. Se han utilizado imágenes de la pared del estómago con radionúclidos como una medición no invasora de la adaptación gástrica después de la inyección intravenosa de pertecnetato ^{99m}Tc, que se localiza en la mucosa gástrica, con imágenes subsecuentes mediante tomografía por computadora con emisión de fotón único.⁵⁶ En 32 pacientes con dispepsia funcional, las imágenes mediante tomografía por computadora con emisión de fotón único después de la infusión de pertecnetato

^{99m}T sugirieron que en pacientes dispépticos referidos a centros terciarios es posible detectar más comúnmente un deterioro de la acomodación gástrica (41%) que un retraso del vaciamiento (9%).⁵⁷ La mayoría de los enfermos dispépticos tuvieron vaciamiento y acomodación normales.

Prueba de saciedad. Se ha propuesto el estudio de la saciedad con el consumo de un líquido de prueba limitado por síntomas como una técnica no invasora para valorar la acomodación. En la prueba de carga de agua, el paciente consume líquido hasta que se siente muy lleno.⁵⁸ Otros investigadores han utilizado comidas de prueba con nutrimentos que se consumen a un ritmo lento fijo hasta lograr la saciedad.^{59,60} Los resultados de la prueba de saciedad se correlacionan con el grado de acomodación gástrica medida por un barostato. Las pruebas de saciedad ofrecen la posibilidad de valorar de manera no invasora anomalías de la acomodación gástrica y tal vez la sensibilidad visceral.³¹ Hasta la fecha, casi todos los estudios cuantificaron defectos de saciedad en pacientes con dispepsia funcional. No se han publicado investigaciones que caractericen las repuestas en las pruebas de saciedad en pacientes con gastroparesia.

TRASTORNOS CON RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO (GASTROPARESIA)

Ocurre gastroparesia en muchos medios clínicos; en la mayor parte de las series casi todos los casos comprende causas idiopáticas, diabéticas y posquirúrgicas. En una serie de 146 enfermos, la gastroparesia fue idiopática en 36%, de origen diabético en 29% y posquirúrgica en 13% de los pacientes.¹ Varias enfermedades gastrointestinales y sistémicas se acompañan de gastroparesia (*Cuadro 4*). En el texto siguiente se comentan trastornos individuales seleccionados que suelen referirse a los gastroenterólogos para valoración y tratamiento.

Gastroparesia diabética

La gastroparesia es una complicación identificada de la diabetes mellitus y clásicamente se considera que ocurre en personas con diabetes mellitus tipo I de larga duración y otras complicaciones asociadas, como retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica. Muchos pacientes con la afección tienen datos concurrentes de disautonomía, incluyendo hipotensión postural. Estudios longitudinales sugieren que en 25 a 55% de los enfermos con diabetes mellitus tipo I existe retraso del vaci-

miento gástrico y no se correlaciona con complicaciones no gastrointestinales.^{61,62} Se ha descrito, asimismo, gastroparesia, aproximadamente en 30% de enfermos con diabetes mellitus tipo 2.⁷ Sin embargo, tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la diabetes mellitus tipo 2 se han publicado índices muy variables de vaciamiento gástrico, incluyendo aceleración del tránsito, lo que sugiere que el desarrollo de gastroparesia no es constante o inevitable.^{62,63} Muchas personas con vaciamiento rápido padecen diabetes de duración relativamente corta. En quienes tienen un vaciamiento acelerado, el deterioro de la relajación receptiva del fondo al consumo de una comida puede ser patogénico del defecto motor.⁶⁴ Tradicionalmente, se consideró que la gastroparesia confiere un mal pronóstico en los pacientes diabéticos afectados; sin embargo, investigaciones recientes sugieren que tal vez no sea correcto.⁶¹

Las consecuencias clínicas de la gastroparesia diabética incluyen inducción de síntomas gastrointestinales, alteración de la absorción de fármacos y pérdida de la estabilización del control de la glucemia.⁶¹ Los síntomas en pacientes diabéticos afectados incluyen náuseas, vómitos, saciedad temprana, plenitud y molestia abdominal. Al parecer, la presencia de meteorismo y plenitud abdominales se asocia en particular con la magnitud del retraso del vaciamiento.¹⁰ Sin embargo, la gravedad del síntoma no necesariamente se correlaciona bien con el grado de estasis gástrica.^{7,65} Algunos pacientes con síntomas graves pueden tener patrones de vaciamiento casi normales a normales. En estas personas, es posible que los síntomas dispépticos se deban a otras anomalías, que incluyen deterioro de la relajación del fondo, disritmias de la onda lenta gástrica o hipersensibilidad visceral.⁷ Suele utilizarse el término "gastropatía diabética" porque es posible que los síntomas no predigan retrasos del vaciamiento gástrico y las repuestas al tratamiento procinético tal vez no sean consecuencias de un vaciamiento acelerado.

Los cambios en el vaciamiento gástrico pueden afectar las concentraciones posprandiales de la glucosa en sangre. El retraso del vaciamiento gástrico contribuye a un control deficiente de la glucemia debido al aporte impredecible de alimento al duodeno.⁶⁶ El deterioro del vaciamiento gástrico con la administración continua de insulina exógena puede producir hipoglucemia. Por el contrario, algunas publicaciones indican que la aceleración del vaciamiento causa hiperglucemia.⁶³ Es posible que en pacientes diabéticos los problemas en el control de la glucemia sean la primera indicación del desarrollo de gastroparesia.⁶⁶ Es posi-

CUADRO 4
CAUSAS DE GASTROPARESIA (RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO NO OBSTRUCTIVO)

- Idiopática
- Diabetes mellitus
- Posquirúrgica
- Resección gástrica parcial/vagotomía
- Poscirugía bariática
- Plegamiento del fondo de Nissen
- Trasplante: pulmón, corazón y pulmón
- Trastornos gastrointestinales que se acompañan de retraso del vaciamiento gástrico
- Trastornos gastrointestinales motores difusos (p. ej., pseudoobstrucción intestinal crónica)
- GERD
- Acalasia
- Úlcera gástrica
- Gastritis atrófica
- Dispepsia funcional
- Estenosis pilórica hipertrófica
- Enfermedad celiaca
- Trastornos no gastrointestinales que se acompañan de retraso del vaciamiento gástrico
- Trastornos de la alimentación: anorexia
- Trastornos neurológicos
- Tumores de SNC
- Enfermedad de Parkinson
- Trastornos del colágeno vascular
- Esclerodermia
- Lupus eritematoso sistémico
- Amiloidosis
- Trastornos endocrinos y metabólicos
- Disfunción tiroidea
- Disfunción paratiroidea
- Insuficiencia renal crónica
- Infección gástrica
- Isquemia mesentérica crónica
- Relacionada con tumor (paraneoplásica)
- Asociada con medicamentos

ble que en diabéticos tipo 1 con gastroparesia el tratamiento procinético beneficie el control de la glucemia aunque no se ha observado constantemente.⁶⁷⁻⁶⁹ La administración oral por tiempo prolongado de los fármacos procinéticos levosulpiride y eritromicina ha disminuido los valores plasmáticos de glucosa y hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos.^{70,71} Sin embargo, estudios con cisaprida sugirieron que la mejoría del vaciamiento gástrico a largo plazo no tuvo efecto en el control total de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.^{72,73}

Es probable que la gastroparesia diabética resulte de un deterioro del control neural de la motilidad gástrica, posiblemente a nivel del nervio vago. En una investigación, en pacientes diabéticos, no se identificaron anor-

malidades morfológicas del plexo mientérico gástrico o del vago mediante histología convencional,⁷⁴ aunque en modelos animales de diabetes se han descrito anomalías en la neurotransmisión mientérica, que incluyen tanto las vías inhibitoras como las excitadoras. Por el contrario, en un estudio antiguo de necropsias de pacientes diabéticos, se observaron alteraciones inflamatorias en algunos ganglios autónomos y desaparición de fibras vagales mielinizadas.⁷⁵ Se han descrito en modelos animales y en pacientes con gastroparesia diabética otros factores, incluyendo deterioro de los nervios inhibidores que contienen óxido nítrico,⁷⁶ daño de las células intersticiales marcapaso de Cajal⁷⁷ y disfunción subyacente del músculo liso.⁷⁸⁻⁸⁰ En un estudio, se demostró que la pérdida selectiva de sintasa de NO pilórica con-

tribuyó a gastroparesia en un modelo animal y fue reversible con la administración de insulina o fármacos que restablecen la actividad del óxido nítrico (NO).⁸¹

La hiperglucemia aislada también puede afectar reversiblemente la motilidad gástrica y reducir la efectividad de medicamentos procinéticos. La hiperglucemia disminuye la contractilidad antral, reduce la fase III antral del MMC, aumenta las contracciones pilóricas, causa disritmias gástricas (principalmente taquigastria), retrasa el vaciamiento gástrico e incluso modela las propiedades de relajación de fondo.^{43,66} Se demostró que la normalización de las concentraciones séricas de glucosa en pacientes hiperglucémicos estabiliza la actividad gástrica mioeléctrica, mejora el vaciamiento gástrico y restablece la actividad antral fase III.⁸² Al parecer, la hiperglucemia causa un deterioro reversible de la función vagal eferente.⁸³ Se identificaron en SNC neuronas que responden a la glucosa que pueden modificar la actividad vagal eferente.⁸⁴ Es posible que también participen las prostaglandinas, porque en voluntarios sanos la indometacina puede revertir los ritmos gástricos eléctricos anormales que ocurren durante la hiperglucemia.⁸⁵

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 también muestran un incremento de la percepción de distensión gástrica, con náuseas, plenitud y dolor epigástrico exagerados para un estímulo de distensión determinado.¹⁴ Además de sus efectos en la función motora, la hiperglucemia aumenta las náuseas y la plenitud durante la distensión gástrica proximal.^{66,86} Es posible que el incremento de la sensibilidad del estómago proximal cause síntomas dispépticos posprandiales cuando se distiende el estómago por una comida.^{14,86}

Gastroparesia posquirúrgica

Es posible que ocurra gastroparesia como complicación de varios procedimientos quirúrgicos diferentes. Históricamente, la mayor parte de los casos resulta de la vagotomía aunada a drenaje gástrico por enfermedad ulcerosa péptica médicamente resistente. En fecha más reciente, con el advenimiento de técnicas laparoscópicas para el tratamiento de la GERD, se están presentando más personas con gastroparesia como una complicación del plegamiento del fondo.

Gastroparesia posvagotomía

La gastroparesia posquirúrgica suele ser una consecuencia de la cirugía por úlcera péptica, por lo general con una vagotomía concurrente.⁸⁷ El nervio vago regu-

la las relajaciones del fondo originadas por una comida y las contracciones antrales fásicas. Los efectos de la desnervación vagal completa incluyen aceleración del vaciamiento gástrico de líquidos y retraso del vaciamiento de sólidos. A fin de evitar los efectos gastroparésicos de la vagotomía, casi todos los cirujanos hacen un procedimiento de drenaje gástrico, como piloroplastia o gastroenterostomía. En la mayoría de los pacientes, el resultado neto es que la vagotomía combinada con un procedimiento de drenaje altera muy poco el vaciamiento gástrico.

Aproximadamente 5% de los pacientes en que se practica una vagotomía con resección antral y gastroyeyunostomía desarrolla gastroparesia posquirúrgica grave.⁸⁷ En estos enfermos no existe el antro para triturar sólidos y el estómago proximal es incapaz de generar suficiente presión para vaciar el residuo de alimentos sólidos.

El síndrome de estasis de Roux en Y se caracteriza por dolor abdominal, meteorismo, náuseas y vómitos posprandiales.⁸⁷ La combinación de vagotomía, resección gástrica distal y gastroyeyunostomía de Roux en Y predispone a estasis gástrica grave como resultado del vaciamiento lento del remanente gástrico y retraso del tránsito del intestino delgado en la rama eferente de Roux desnervada.⁸⁷ Es posible que se desarrollen marcapasos yeyunales ectópicos en el segmento yeyunal transeccionado y reanastomosado. Más aún, en la rama de Roux la actividad mioeléctrica y motora puede ser retrógrada, causar peristalsis inversa del estómago y permitir que la rama de Roux cause una obstrucción funcional.⁸⁸

Disfunción gástrica motora posplegamiento del fondo

Se ha publicado la ocurrencia de una aceleración leve del vaciamiento gástrico después del plegamiento del fondo de Nissen y ha atribuido a un incremento de la presión intragástrica debido a la pérdida de la relajación receptiva del fondo por los efectos mecánicos de la envoltura.^{89,90} Ello está apoyado por estudios centelleográficos regionales que muestran un vaciamiento gástrico proximal rápido después del plegamiento del fondo. Estos efectos de la intervención pueden promover el desarrollo de saciedad temprana.⁹⁰ En algunos pacientes con reflujo y retraso del vaciamiento gástrico preexistente, el plegamiento del fondo puede normalizar el vaciamiento.⁹⁰

En otros pacientes, después del plegamiento del fondo, se presentan saciedad temprana, plenitud posprandial, náuseas y vómitos, como consecuencia de hipomotilidad antral posprandial o retraso del vaciamiento

gástrico.⁹¹⁻⁹³ Es posible que este último haya precedido a la cirugía, pero no se identificara al momento de la operación. Es raro el desarrollo de gastroparesia postoperatoria después del plegamiento del fondo de Nissen abierto, pero en ocasiones causa morbilidad importante.⁹³ En 4 a 40% de los pacientes en que se lleva a cabo un plegamiento del fondo laparoscópico ocurre una lesión del nervio vago.^{94,95} El síndrome de timpanismo se refiere a síntomas postoperatorios por gas, incluyendo incapacidad para eructar, dolor y meteorismo. El timpanismo postoperatorio ocurre con mayor frecuencia en pacientes con retraso del vaciamiento gástrico antes de la intervención.⁹⁶ En consecuencia, suele considerarse que la preexistencia de gastroparesia es una contraindicación relativa para el plegamiento del fondo en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD).

Cirugía posbariátrica

Durante los últimos cinco años se ha popularizado el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida. Casi todas las operaciones están diseñadas para restringir el tamaño del estómago.⁹⁷ El procedimiento quirúrgico que se practica más comúnmente es la derivación gástrica de Roux en Y, en la que se divide el estómago en una bolsa fúndica proximal pequeña y un estómago distal derivado. Una gastroyeyunostomía en asa a través de la gastroenterostomía pequeña drena la bolsa proximal. Con la derivación gástrica, la inducción de saciedad temprana por la bolsa gástrica pequeña impide el consumo de grandes comidas. Después de la cirugía gástrica de derivación es más lento el vaciamiento gástrico de sólidos y más rápido el de líquidos.⁹⁸ La configuración de la gastroyeyunostomía también puede producir un estado relativo de malabsorción y promover el síndrome de vaciamiento rápido si se consume una comida líquida alta en carbohidratos. Las operaciones que se practican menos comúnmente son procedimientos gástricos restrictivos, como la gastroplastia de bandeado vertical y la de bandeado gástrico ajustable. Algunas publicaciones indican la ocurrencia de vómitos en 21% de los pacientes después de la gastroplastia de bandeado vertical.⁹⁹ En otro estudio se observó un vaciamiento normal de la bolsa proximal.¹⁰⁰

Gastroparesia después del trasplante de pulmón y de corazón y pulmón

Se ha publicado gastroparesia después del trasplante de corazón y pulmón.¹⁰¹⁻¹⁰³ Ello puede tener consecuencias graves en quienes se lleva a cabo un trasplante de

pulmón, porque la gastroparesia predispone al desarrollo de reflujo gastroesofágico con microaspiración e infección pulmonar subsecuente. En varios informes se mencionan retrasos sintomáticos del vaciamiento gástrico en 25% de los pacientes después de trasplantes de pulmón único y en 50% de enfermos con trasplante combinado de corazón y pulmón.¹⁰¹ En otro estudio se publicó retraso del vaciamiento gástrico en ocho de diez enfermos después de un trasplante combinado de corazón y pulmón.^{1,2} Las explicaciones incluyen disfunción o lesión del nervio vago durante la cirugía, infección viral oportunista secundaria a medicamentos inmunosupresores y los efectos inhibidores motores de estos últimos fármacos en sí mismos. Se ha sugerido que la causa más probable es una disfunción del nervio vago por lesión térmica o isquémica, disección del mediastino posterior, o ambos, durante la cirugía.¹⁰¹⁻¹⁰³

Gastroparesia idiopática

Gastroparesia idiopática se refiere a una enfermedad sintomática en pacientes sin una anomalía primaria subyacente. Es posible que sea la forma más común de gastroparesia.¹ Igual que en otras causas de esta última, los síntomas pueden fluctuar, con episodios de sintomatología intensa entremezclados con intervalos relativamente asintomáticos. La mayoría de los pacientes con gastroparesia idiopática son mujeres; típicamente, el padecimiento se presenta en personas jóvenes o de edad madura.⁴ Los síntomas de gastroparesia idiopática se superponen con los de dispepsia funcional; en algunas personas puede ser difícil establecer una diferenciación definitiva entre ambas. Típicamente, el síntoma predominante en la dispepsia funcional es dolor/molestia abdominal, en tanto que en la gastroparesia idiopática predominan náuseas, vómitos, saciedad temprana y meteorismo.

Aún no se comprende bien la base histológica de la gastroparesia idiopática. En un caso se observaron hipoganglionosis mientérica y disminuciones del número de células intestinales de Cajal.⁴ Un subgrupo de pacientes con gastroparesia idiopática comenta el inicio súbito de síntomas después de un prodromo viral, lo que sugiere una posible causa viral de sus síntomas. En una serie, se sospechó una causa posviral en 23% de los casos basándose en antecedentes de prodromos virales más bien que en cualquier confirmación microbiológica.¹⁰⁵ En este subgrupo de enfermos, personas sanas previamente presentaron el inicio súbito de náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y cólicos que sugerían una respuesta virémica sis-

témica. Sin embargo, en lugar de resolverse los síntomas, estos pacientes notaron la persistencia de náuseas, vómitos y saciedad temprana durante más de tres meses y mostraron retraso del vaciamiento gástrico en la centelleografía. Los virus implicados en casos raros incluyen citomegalovirus, virus Epstein-Barr y varicela-zoster. Sin embargo, en la mayoría de los enfermos con gastroparesia posviral no se descubre el microorganismo causal. Al parecer, en estos pacientes se resuelven lentamente los síntomas durante varios años.^{105,106} En contraste, las personas con gastroparesia idiopática sin un estímulo viral tienden a presentar menos mejoría con el tiempo.¹⁰⁵

Otros trastornos que se acompañan de retraso del vaciamiento gástrico

Otros trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales pueden acompañarse de gastroparesia. Algunos padecimientos causan síntomas similares, pero no siempre retraso del vaciamiento.

Trastornos gastrointestinales que se acompañan de retraso del vaciamiento gástrico

Gastroparesia asociada con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Se ha detectado retraso del vaciamiento gástrico en subgrupos de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Algunos investigadores publicaron tasas de prevalencia de gastroparesia de 40% en pacientes con ERGE,¹⁰⁷ en tanto que otros observaron una prevalencia mucho más baja (10%).¹⁰⁸ Aún hay controversias sobre el sitio del retraso del vaciamiento gástrico en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). La estasis gástrica con distensión puede promover relajaciones pasajeras del esfínter esofágico inferior con el subsecuente reflujo gastroesofágico de ácido.¹⁰⁹ Estudios recientes sugieren que el vaciamiento lento del estómago proximal, pero no de la totalidad del estómago, puede correlacionarse con la exposición esofágica al ácido.¹¹⁰ Aunque aún no se comprueba una relación causal, no es irrazonable llevar a cabo una centelleografía gástrica en pacientes con síntomas de ERGE resistentes al tratamiento supresor de ácido. También hay que pensar en estos estudios en personas que se consideran para procedimientos que aumentan la función de barrera de la unión gastroesofágica, incluyendo el plegamiento del fondo, a fin de reducir la probabilidad de complicaciones postoperatorias, como se describió previamente.⁹⁶

Estenosis pilórica hipertrófica. La estenosis pilórica hipertrófica se observa hasta en 0.3% de recién nacidos. En los casos típicos se presentan vómitos no biliares en las cuatro primeras semanas de vida secundarios a hipertrofia de la musculatura circular interna del píloro con deterioro de la relajación del esfínter. Se observa en el píloro ausencia de nervios inhibidores, principalmente los que contienen NO, y pérdida de las células intersticiales de Cajal.^{111,12} Es posible palpar o detectar radiológicamente un píloro crecido (oliva pilórica). Es eficaz el tratamiento mediante piloromiotomía quirúrgica y los pacientes suelen permanecer asintomáticos después de la cirugía, con resolución de la hipertrofia de músculo liso. Después de la piloromiotomía se revierten parcialmente los defectos en las cifras de células intersticiales y la transmisión de NO; sin embargo, es posible que permanezca elevado el tono pilórico con ondas fásicas de presión pilórica menos frecuentes.^{113,114} Algunos grupos europeos proponen el tratamiento médico con atropina. El trastorno también puede correlacionarse con el uso de eritromicina para profilaxia de tos ferina en recién nacidos.¹¹⁵⁻¹¹⁷ La estenosis pilórica hipertrófica en adultos, no secundaria a enfermedad ulcerosa péptica o neoplasia, es extremadamente rara.¹¹⁸ En ocasiones se utilizan para tratamiento dilatación endoscópica y piloroplastia laparoscópica.^{118,119}

Trastornos generalizados de la motilidad gastrointestinal. Es posible que ocurra gastroparesia como componente de un síndrome definible de dismotilidad intestinal generalizada. La pseudoobstrucción intestinal crónica es un síndrome con síntomas recurrentes que sugieren obstrucción intestinal sin bloqueo mecánico. Los hallazgos radiológicos en la pseudoobstrucción intestinal crónica incluyen dilatación luminal con niveles de aire y líquido en la totalidad del intestino delgado. Se ha propuesto el término "trastorno difuso de la motilidad gastrointestinal" cuando varias regiones del intestino muestran retraso del tránsito, pero no presentan dilatación luminal o niveles de aire y líquido en el examen radiológico.²⁷ La pseudoobstrucción intestinal crónica puede ser causada por una diversidad de enfermedades sistémicas, que incluyen esclerodermia, amiloidosis, mixedema, diabetes mellitus de larga duración y las complicaciones paraneoplásicas que se observan más comúnmente con el carcinoma de pulmón de célula pequeña. Sin embargo, muchos casos son de naturaleza idiopática. Las dos formas principales de pseudoobstrucción intestinal crónica son miopática y neuropática. La manometría de intestino delgado puede ayudar a diferenciar estas dos variedades. En la miopatía intestinal, se observan

contracciones de amplitud baja que se propagan de manera normal. En la neuropatía intestinal, las contracciones tienen una amplitud normal, pero con morfología desorganizada, incluyendo alteración de la actividad fase III, brotes de actividad no propagadora durante el ayuno y falta de conversión del patrón motor de ayuno al postprandial de la alimentación.

No es raro observar retraso del vaciamiento gástrico en pacientes con estreñimiento. En un estudio, se encontró que 19% de enfermos con estreñimiento primario tenía retraso del vaciamiento gástrico.¹²⁰ En una segunda investigación de pacientes con síndrome de intestino irritable se observó retraso del vaciamiento de sólidos en 64% de los enfermos, en especial en quienes predominaba estreñimiento.¹²¹ Ello tiene implicaciones importantes para el tratamiento porque los pacientes con estreñimiento grave crónico y dismotilidad del intestino proximal no responden satisfactoriamente a la colectomía subtotal. La supresión voluntaria de la defecación también puede retardar el vaciamiento gástrico.¹²² Más aún, la distensión del colon inhibe la función gástrica motora sugiriendo un reflejo cologástrico de mediación neural.

Trastornos no gastrointestinales que se acompañan de retraso del vaciamiento gástrico

Gastroparesia isquémica. Puede ocurrir isquemia gástrica como consecuencia de una enfermedad aterosclerótica crónica. En muchos casos, la isquemia gástrica es insidiosa y difícil de identificar. La gastropatía isquémica secundaria a aterosclerosis puede presentarse como gastritis, ulceración o gastroparesia.^{123,124} Típicamente, el diagnóstico se establece angiográficamente. La revascularización quirúrgica suele mejorar el vaciamiento gástrico y corregir disritmias gástricas en las personas afectadas.¹²⁴

Gastroparesia asociada con una afección maligna. Se ha descrito gastroparesia asociada con una afección maligna en el carcinoma de esófago, gástrico, pancreático, de mama y pulmón. Se desconoce la fisiopatología pero suele atribuirse a efectos paraneoplásicos, invasión neural por el tumor o efectos secundarios de la quimioterapia. En cánceres gástricos no obstructores, la infiltración tumoral de la pared del estómago puede alterar la función coordinada del músculo liso o neural. En 40 a 60% de pacientes con adenocarcinoma pancreático se observa retraso del vaciamiento gástrico. La gastroparesia secundaria a cáncer pancreático suele ser asintomática, pero puede contribuir a las náuseas, los vómitos, el

dolor abdominal y el dolor que se irradia a la espalda en personas seleccionadas.¹²⁵ La obstrucción gastroduodenal por el tumor, la invasión neural retroperitoneal por la neoplasia o un síndrome paraneoplásico pueden causar retraso del vaciamiento gástrico en estos pacientes.

La seudoobstrucción intestinal con retraso del vaciamiento gástrico puede ser una complicación paraneoplásica de una afección maligna, con mayor frecuencia el carcinoma de pulmón de célula pequeña.¹²⁶ Se ha postulado que la dismotilidad intestinal resulta de la destrucción autoinmunitaria de neuronas mientéricas, porque estudios histológicos mostraron degeneración del plexo mientérico con infiltración por células plasmáticas y linfocitos.¹²⁷ El inicio de disfunción motora del intestino puede preceder a la detección del cáncer.¹²⁶ La manometría antroduodenal suele mostrar un patrón neuropático típico de contracciones incoordinadas de amplitud normal. En la seudoobstrucción paraneoplásica es posible detectar una diversidad de serologías autoinmunitarias, incluyendo el anticuerpo nuclear antineuronal tipo 1 (ANNA-1 o anticuerpo anti-Hu).¹²⁶

Durante el tratamiento de afecciones malignas puede ocurrir retraso del vaciamiento gástrico con náuseas y vómitos. Puede presentarse gastroparesia después de la radioterapia del abdomen,¹²⁸ durante el tratamiento con fármacos quimioterapéuticos,¹²⁹ luego del trasplante de médula ósea,¹³⁰ y a continuación del bloqueo del plexo celiaco por dolor crónico debido a cáncer pancreático.¹³¹

Pancreatitis crónica. En una serie retrospectiva, 44% de pacientes con pancreatitis crónica del conducto pequeño tenía retraso del vaciamiento gástrico.¹³² Parte del dolor abdominal, las náuseas y los vómitos que se observan en pacientes con pancreatitis crónica posible o comprobada pueden deberse a gastroparesia. Un estudio reciente demostró deterioro de la actividad mioeléctrica gástrica en la pancreatitis crónica,¹³³ esta anomalía se normalizó con la restitución de enzimas pancreáticas. El vaciamiento gástrico es variable en la fibrosis quística; puede ser rápido temprano en la enfermedad, pero retardarse en fases tardías de la afección.¹³⁴

Insuficiencia renal. Los pacientes en hemodiálisis suelen comentar náuseas, vómitos, anorexia y saciedad temprana. En una investigación se correlacionó el grado de retraso del vaciamiento gástrico con la magnitud de síntomas dispépticos.¹³⁵ En un segundo estudio se publicó que el retraso del vaciamiento gástrico de sólidos se acompañó de cambios en los indicadores bioquímicos del estado nutricional.¹³⁶

Causas infecciosas de gastroparesia. Es posible que ocurra retraso del vaciamiento gástrico en una infección

viral aguda con varicela-zoster, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, rotavirus y agentes parecidos a parvovirus, como los virus Norwalk y Hawaii.^{137,138} En casi todos los casos, el retraso del vaciamiento gástrico es pasajero y se resuelve durante el tiempo con la recuperación de la infección viral.¹⁰⁶ Aunque los informes son en gran parte anecdóticos, un número pequeño de pacientes desarrolla síntomas crónicos y comprende un subgrupo de gastroparesias idiopáticas.^{139,140}

La infección gástrica por citomegalovirus (CMV) se presenta más comúnmente en personas con inmunosupresión, en particular en quienes se trasplantó un órgano.¹⁴¹ Varias publicaciones indican que en un tercio de los pacientes ocurre una infección del intestino alto por CMV después del trasplante de hígado y causa síntomas típicos de gastroparesia, incluyendo náuseas y plenitud abdominal. La endoscopia suele mostrar pliegues antrales grandes, inflamación gástrica incluyendo gastritis superficial aguda, y ulceraciones y erosiones duodenales. Los cultivos virales de especímenes de biopsia gástrica y la demostración histológica de inclusiones de CMV en la mucosa gástrica suelen proporcionar el diagnóstico.¹⁴¹ La infección gastrointestinal con CMV es rara en personas con capacidad inmunitaria.¹³⁹

En un tercio de personas seropositivas a virus de la inmunodeficiencia humana existe retraso del vaciamiento gástrico, en particular en quienes tienen una enfermedad avanzada indicada por cuentas CD4 bajas, pérdida notable de peso e infecciones entéricas.^{142,143} En muchos de estos pacientes inmunocomprometidos, puede persistir durante mucho tiempo la etapa aguda de gastritis y gastroparesia viral y por otros agentes infecciosos, en especial CMV y *Mycobacterium avium-intracellulare*. Algunos investigadores han observado retraso del vaciamiento de sólidos con disminución de la motilidad antral posprandial y vaciamiento rápido de líquidos concurrente que sugiere una neuropatía autónoma secundaria a virus de la inmunodeficiencia humana.¹⁴⁴

Los efectos de *Helicobacter pylori* en la función motora gástrica han sido tema de controversias. Aunque unos cuantos estudios sugieren una asociación con gastroparesia,¹⁴⁵ en casi todas las investigaciones no se observó una relación entre infección activa por *H. pylori* y retraso del vaciamiento gástrico o dispepsia funcional.¹⁴⁶

Gastroparesia inducida por medicamentos. Náuseas y vómitos son efectos secundarios frecuentes de medicamentos y suelen presentarse poco tiempo después de utilizarlos. Por esta razón, se considera que los fármacos causan náuseas y vómitos agudos más bien que crónicos.²⁴ Se sabe que muchos medicamentos, incluyendo

anticolinérgicos, narcóticos, antidepresores tricíclicos y bloqueadores del canal del calcio, retrasan el vaciamiento gástrico (*Cuadro 3*). Como hecho curioso, muchos fármacos que suprimen el ácido retrasan el vaciamiento gástrico, aunque no es probable que este efecto tenga importancia clínica en la mayor parte de los casos.¹⁴⁷ Por el contrario, se publicó que el antagonista del receptor de histamina nizatidina, muestra propiedades procinéticas débiles.¹⁴⁸

En pacientes que reciben nutrición parenteral total (TPN) se retrasa el vaciamiento gástrico de sólidos.¹⁴⁹ Como resultado, algunos autores aconsejan cambiar la formulación de TPN por solución salina intravenosa durante la valoración diagnóstica del vaciamiento gástrico y la motilidad antral.³⁵ Se postuló que la gastroparesia relacionada con TPN resulta de la inducción de hiperglucemia por la venoclisis de nutrientes. La administración intravenosa de emulsiones de grasa también retrasa el vaciamiento gástrico y puede contribuir a este fenómeno.^{149,150}

Trastornos de la alimentación. La anorexia nerviosa es una afección psiquiátrica que ocurre principalmente en mujeres adolescentes y adultas jóvenes caracterizado por una deformación de la imagen corporal y temor a la obesidad con dietas compulsivas e inanición autoimpuesta para conservar un peso corporal notablemente bajo. En la anorexia nerviosa prevalecen síntomas gastrointestinales e incluyen falta de apetito, saciedad temprana, plenitud epigástrica, meteorismo abdominal, náuseas y vómitos.^{151,152} Las pacientes con anorexia nerviosa suelen mostrar retraso del vaciamiento gástrico principalmente de sólidos.¹⁵² El inicio nuevamente de la alimentación y el restablecimiento del peso corporal normal mejoran el vaciamiento gástrico y los síntomas.^{151,153} Estas observaciones sugieren que el retraso del vaciamiento gástrico es secundario a los efectos de una pérdida notable de peso con malnutrición o a los problemas psiquiátricos que afectan a estas mujeres.^{151,153} El tratamiento con medicamentos procinéticos suele mejorar el vaciamiento gástrico y facilitar la realimentación,¹⁵² aunque otros estudios no demostraron efecto alguno en el aumento de peso.¹⁵⁴

La bulimia nerviosa se caracteriza por episodios recurrentes de parrandas (excesos) alimenticias, con una sensación de falta de control de la conducta alimentaria durante las parrandas, seguidas con frecuencia de vómitos autoprovocados, uso de laxantes o diuréticos, dietas o ayunos rígidos o ejercicio vigoroso para evitar aumentar de peso.¹⁵⁵ Los vómitos autoinducidos permiten que los pacientes bulímicos continúen comiendo o terminen

la parranda. En contraste con la anorexia nerviosa, la preocupación sobre el peso y la talla corporal no conducen a una disminución del peso menor de los valores normales. Casi todos los casos se presentan en mujeres jóvenes, con una edad máxima al inicio de 18 años. Es posible que ocurran síntomas de plenitud posprandial, saciedad temprana, meteorismo, náuseas y dolor epigástrico y pueden relacionarse con el grado de depresión asociada.¹⁵⁶ Estudios de vaciamiento gástrico en la bulimia mostraron resultados contradictorios en cuanto a la presencia de gastroparesia.^{157,158} El tratamiento consiste en terapéutica conductual cognoscitiva y farmacoterapia para interrumpir los ciclos de parranda y eliminación.

Trastornos no gastrointestinales que simulan gastroparesia

Síndrome de ruminación. El síndrome de ruminación se refiere a la regurgitación sin esfuerzo hacia la boca de alimento recién consumido con nueva masticación y deglución subsecuentes o expectoración del alimento. Este trastorno, descrito inicialmente en niños y personas institucionalizadas con retraso mental, se reconoce cada vez más en adultos de inteligencia normal. La ruminación puede constituirse en un hábito, con frecuencia iniciado por un eructo, una deglución o la estimulación del paladar con la lengua. La regurgitación se debe a contracción de los músculos del abdomen con relajación del esfínter esofágico inferior en el periodo posprandial temprano.¹⁵⁹ Típicamente, la regurgitación repetida sin esfuerzo ocurre en el transcurso de 15 minutos de comenzar a comer, en contraste con los vómitos de la gastroparesia que suelen presentarse tarde en el periodo posprandial.⁵¹ La dificultad en el diagnóstico de síndrome de ruminación se debe a la falta de reconocimiento del trastorno y el desafío para diferenciar la ruminación de los vómitos por gastroparesia o la regurgitación debida a enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Los resultados de estudios del vaciamiento gástrico y las pruebas de vigilancia del pH esofágico suelen ser normales. La manometría duodenal puede mostrar en todos los portillos de registro abdominal incrementos pasajeros simultáneos característicos de la presión gástrica y del intestino delgado (“ondas R”) durante el periodo posprandial. Ello refleja los efectos de la contracción de la pared del abdomen. El tratamiento se apoya en la terapéutica de modificación conductual y de biorretroalimentación administrada en un programa formal de regulación de la alimentación.¹⁶⁰

Síndrome de vómitos cíclicos. El síndrome de vómitos cíclicos se caracteriza por episodios recurrentes de náuseas y vómitos inexorables que duran horas a días separados por periodos asintomáticos de duración variable. En casi todos los casos los vómitos se inician súbitamente, aunque algunas personas experimentan un prodromo de náuseas y dolor abdominal. Los vómitos son más intensos durante las primeras horas, posteriormente disminuyen y terminan con rapidez. Los vómitos persisten en promedio uno a cuatro días y pueden causar deshidratación intensa. Este trastorno es mucho más frecuente en niños, con una edad media al inicio de cinco a ocho años, pero en fecha reciente se describió en adultos.^{161,162} En este último grupo, los episodios de vómitos son prolongados (tres a cinco días), menos frecuentes (cada tres a cuatro meses) y menos obvios los fenómenos desencadenantes.¹⁶² En la mayoría de los pacientes son normales los hallazgos en la centelleografía gástrica, la manometría antroduodenal y el EGG, sugiriendo así que los síntomas no resultan de dismotilidad gastrointestinal.¹⁶³ Los acontecimientos precipitantes, identificados en una minoría de los enfermos, incluyen inicio de periodos menstruales y estrés. El síndrome de vómitos cíclicos se acompaña de cefaleas migrañosas.¹⁶² Aún no se comprenden bien las causas subyacentes del síndrome de vómitos cíclicos. Otras causas propuestas incluyen alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis, activación inapropiada del reflejo del vómito y trastornos mitocondriales.^{161,164} No existen tratamientos para el síndrome de vómitos cíclicos que sean eficaces siempre. En algunos casos más leves pueden ser útiles el sueño, el ambiente tranquilo y el uso de benzodiazepinas como loracepam.¹⁶² Los antidepresores tricíclicos y los bloqueadores α pueden tener un sitio profiláctico, similar a su uso en el tratamiento de la migraña.¹⁶² Los antieméticos, como el antagonista del receptor 5-HT₃ ondansetrón, y los fármacos procinéticos, por ejemplo, metoclopramida o eritromicina, pueden proporcionar alivio temporal durante los episodios de vómitos. Los tratamientos con antimigrañosos, como el agonista del receptor 5-HT_{1D} sumatriptán, pueden reducir la gravedad de los ataques. Algunos informes indican que el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como indometacina o ketorolaco intramuscular, disminuye la intensidad de los ataques, tal vez a través de sus efectos inhibidores de prostaglandinas y su capacidad para revertir algunas disritmias gástricas de onda lenta.¹⁶¹

Vómitos funcionales. Diversos pacientes presentan náuseas y vómitos de causa incierta y sin anomalías en las pruebas estructurales y funcionales. El Comité

Rome II elaboró criterios diagnósticos para los vómitos funcionales, un padecimiento que puede compartir características patogénicas con otros trastornos funcionales, incluyendo la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable.¹⁶⁵

Tratamiento de la gastroparesia sintomática

Los principios generales del tratamiento de la gastroparesia sintomática incluyen:

1. Corregir deficiencias de líquidos, electrolitos y nutrimentales.
2. Identificar y rectificar la causa subyacente de la gastroparesia, si es posible.
3. Disminuir los síntomas.²⁴

Es necesario revisar la lista de medicamentos del paciente a fin de eliminar los fármacos que pudieran exacerbar el trastorno de dismotilidad subyacente o evitar las acciones benéficas de un fármaco procinético. Los pacientes diabéticos deben esforzarse por obtener el control óptimo de la glucemia a fin de minimizar cualquier efecto inhibidor de la hiperglucemia en el vaciamiento gástrico. En la enfermedad relativamente leve, las modificaciones dietéticas y un antiemético o un fármaco procinético en dosis bajas pueden controlar satisfactoriamente los síntomas. Los enfermos con manifestaciones de gastroparesia más grave, como vómitos resistentes, deshidratación intensa o control desordenado de la glucosa, tal vez requieran hospitalización, hidratación intravenosa, aspiración nasogástrica a fin de descomprimir el estómago, insulina para controlar la glucemia, administración intravenosa de fármacos antieméticos y procinéticos, o todos ellos. Igual que en la conducta diagnóstica de la gastroparesia, casi todas las recomendaciones sobre su tratamiento se basan en la experiencia acumulativa y las opiniones de clínicos especializados en el cuidado de estos pacientes. Existe muy poca investigación controlada que permita validar cualquier algoritmo terapéutico para el tratamiento de este padecimiento desafiante.

Recomendaciones dietéticas

Las recomendaciones dietéticas en pacientes con gastroparesia se basan en medidas que promueven el vaciamiento gástrico, aunque se han llevado a cabo pocos estudios para validar este concepto. Es necesario insistir en un incremento del componente nutricional líquido de los alimentos consumidos, porque en pacientes con

gastroparesia y retraso del vaciamiento de sólidos suele conservarse el vaciamiento de líquidos. Las grasas y la fibra tienden a retardar el vaciamiento; en consecuencia, debe reducirse al mínimo su consumo. La fibra y el bagazo no digeribles suelen predisponer a la formación de bezoar. Es necesario restringir la ración de alimentos porque es posible que el estómago sólo vacíe un número determinado de calorías en un periodo fijo de tiempo.¹⁶⁶ A fin de compensar el tamaño pequeño de las comidas, es posible que los pacientes necesiten comer cuatro a cinco veces al día. Las bebidas gaseosas liberan dióxido de carbono, que puede agravar la distensión gástrica. Las cantidades altas de alcohol suelen disminuir la contractilidad antral y deteriorar el vaciamiento gástrico;¹⁶⁷ se observa, asimismo, con el tabaquismo.¹⁶⁸

Pueden tolerarse en cantidades pequeñas comidas con nutrientes líquidos comerciales o preparados por el paciente. Los volúmenes más grandes necesarios para satisfacer las necesidades calóricas diarias pueden exacerbar los síntomas de gastroparesia. En pacientes con dismotilidad restringida al estómago, suele ser útil la alimentación entérica administrada en el intestino delgado. En algunos casos graves, quizá se requiera nutrición parenteral total (TPN).

Control metabólico

Los pacientes diabéticos con gastroparesia suelen tener glucemias lábiles con periodos prolongados de hiperglucemia importante. Esta última retrasa en sí misma el vaciamiento gástrico, incluso cuando no existen déficit motores gástricos fijos y es probable que sea mediado por una contractilidad antral fásica reducida e inducción de ondas de presión pilóricas.^{66,82} La hiperglucemia puede inhibir los efectos aceleradores de medicamentos procinéticos en el vaciamiento gástrico.¹⁶⁹ La mejoría del control de la glucosa incrementa la contractilidad antral, corrige las disritmias gástricas y acelera el vaciamiento. Hasta el momento, no existen estudios a largo plazo que confirmen los efectos benéficos de la conservación de la euglucemia casi en los síntomas gastroparésicos. No obstante, los hallazgos consistentes en estudios fisiológicos de voluntarios sanos y pacientes diabéticos proporcionan un argumento apremiante para esforzarse por conseguir glucemias casi normales en los pacientes diabéticos afectados.

Fármacos antieméticos

Los medicamentos que actúan en estructuras neurales periféricas y centrales, como los fármacos antieméticos

cos, proporcionan las bases para el tratamiento de muchos padecimientos con náuseas y vómitos.²⁴ Los medicamentos antieméticos suelen ser útiles para el tratamiento primario en algunos pacientes con dismotilidad gástrica o como coadyuvantes de fármacos que promueven el vaciamiento gástrico.

Las fenotiacinas son medicamentos antieméticos que se prescriben comúnmente. Estos antagonistas del receptor de dopamina actúan a nivel del área postrema del bulbo raquídeo, una región denominada zona quimiorreceptora desencadenante (gatillo).²⁴ Los medicamentos antieméticos que suelen utilizarse incluyen procloroperacina, trimetobenzamida y prometacina. Las fenotiacinas pueden administrarse en tabletas, cápsulas, suspensiones líquidas, supositorios o parenterales. En pacientes con síntomas graves suelen ser más eficaces las formas en supositorio o inyectables. Son comunes los efectos secundarios por fenotiacinas e incluyen sedación y acciones extrapiramidales.

Son útiles los antagonistas del receptor de serotonina (5-HT₃), que incluyen dansetrón, granisetrón y dolasetrón, para la profilaxia de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y, asimismo, los síntomas que ocurren en el postoperatorio o durante la radioterapia. Los antagonistas de 5-HT₃ pueden actuar tanto en el área postrema como en fibras nerviosas aferentes periféricas dentro del vago.²⁴ Aunque se utilizan con frecuencia, no existen estudios que demuestren su eficacia en la gastroparesia. Si se consideran los fármacos de esta clase, es mejor administrarlos según se requiera.

Los antihistamínicos que actúan en receptores H₁ tienen efectos antieméticos centrales.²⁴ Los que se prescriben comúnmente incluyen difenhidramina, dimenhidrinato y meclizina. Hay pocas pruebas que indiquen que los antihistamínicos tienen acciones importantes en el control de los síntomas en la gastroparesia. Estos medicamentos son más útiles para el tratamiento de la cinetosis por sus acciones en los receptores H₁ en el aparato vestibular. En la cinetosis experimental en voluntarios sanos, el dimenhidrinato disminuyó la taquigastria y redujo los síntomas y la somnolencia evocada, sugiriendo así que es posible que los síntomas mejoren por estabilización del ritmo mioeléctrico gástrico o depresión de la actividad del sistema nervioso central (SNC).¹⁷⁰ En ocasiones se utiliza hioscina transdérmica (parche de escopolamina) en náuseas y vómitos, principalmente por cinetosis y recuperación de la anestesia y la cirugía. Este medicamento anticolinérgico puede retrasar el vaciamiento gástrico.

Las benzodiacepinas, como loracepam y diacepam, se utilizan más comúnmente para la prevención de náuseas y vómitos anticipatorios antes de administrar quimioterapia.²⁴ Se han estudiado fármacos cannabinoides, como el tetrahidrocanabinol, para los síntomas por quimioterapia y al parecer tienen una potencia similar a los antidopaminérgicos estándar. Aún no se establece un sitio claro de cualquier clase de medicamentos en el tratamiento de pacientes con gastroparesia.

Fármacos procinéticos

Los medicamentos procinéticos aumentan la contractilidad intestinal y promueven el movimiento aboral del contenido luminal (*Cuadro 5*). En el estómago, los fármacos procinéticos aumentan la contractilidad antral, corrigen disritmias gástricas y mejoran la coordinación antroduodenal. Algunos procinéticos, incluyendo la metoclopramida y la domperidona, también muestran propiedades antieméticas. Los medicamentos estimulantes motores suelen administrarse 30 minutos antes de las comidas a fin de obtener efectos clínicos máximos. Con frecuencia se añaden dosis al acostarse a fin de facilitar el vaciamiento gástrico nocturno de sólidos no digeribles. Debido a que la mejoría de los síntomas se correlaciona mal con la aceleración del vaciamiento gástrico, la respuesta al tratamiento suele juzgarse clínicamente en lugar de seguirla mediante pruebas seriadas del vaciamiento gástrico.¹⁷¹

En 20 a 40% de pacientes con dispepsia funcional está retrasado el vaciamiento gástrico. En estudios clínicos controlados con placebo y en metaanálisis, los medicamentos procinéticos, incluyendo metoclopramida, cisaprida y domperidona, mostraron eficacia en el tratamiento de la dispepsia funcional.¹⁷²⁻¹⁷⁵ Un metaanálisis reciente sugirió que se publican selectivamente estudios clínicos favorables, originando dudas sobre la utilidad verdadera de los procinéticos en la dispepsia funcional.¹⁷⁶

Metoclopramida

Durante 35 años se ha utilizado para el tratamiento de la gastroparesia la metoclopramida, una benzamida sustituida estructuralmente relacionada con la procainamida. Tiene acciones procinéticas y antieméticas.¹⁷⁷ Este medicamento libera acetilcolina de neuronas colinérgicas mioentéricas intrínsecas a través de la activación de receptores 5-HT₄ y actúa como un antagonista del receptor de dopamina en el estómago. Asimismo, es un antagonista débil del receptor 5-HT₃.¹⁷⁸ Las propiedades

CUADRO 5
FÁRMACOS PROCINÉTICOS PARA GASTROPARESIA

Fármaco	Mecanismo de acción	Comentarios
Metoclopramida	Antagonista central/periférico del receptor de dopamina	Aprobada por la FDA para gastroparesia
Eritromicina	También antagonista 5-HT ₃	Efectos secundarios de SNC en 20 a 30%
Cisaprida	También agonista 5-HT ₄	Propiedades procinéticas y antieméticas
Domperidona	Agonista del receptor de motilina	Efectos secundarios gastrointestinales en muchos:
Tegaserod	Agonista del receptor 5-HT ₄	náuseas/vómito/dolor abdominal
Betanecol	Facilita la liberación de acetilcolina	Taquifilaxia con la administración oral prolongada
	También agonista 5-HT ₃	Se suprimió del mercado en marzo del año 2000
	Antagonista del receptor de dopamina periférico	por prolongación del intervalo QT
	Agonista parcial 5-HT ₄	Sólo se aprobó para pirosis nocturnas
	Agonista del receptor muscarínico	En la actualidad no disponible para prescripción en Estados Unidos
		Propiedades procinéticas y antieméticas
		Disponible en Europa/Canadá/México/Nueva Zelanda, pero no en Estados Unidos
		Aprobado por la FDA para síndrome de intestino irritable, con predominio de estreñimiento en mujeres
		Mejora el vaciamiento gástrico; no hay datos sobre síntomas
		Aumenta la amplitud de las contracciones, no la peristalsis
		No es un fármaco procinético verdadero

FDA, Administración de alimentos y medicamentos.

procinéticas de la metoclopramida se limitan al intestino proximal. Este fármaco aumenta la amplitud de las contracciones esofágicas, del fondo y antrales, incrementa la presión del esfínter esofágico inferior y mejora la coordinación antropiloroduodenal. Sus acciones antidopaminérgicas en el área postrema explican los efectos antieméticos adicionales.

La metoclopramida está aprobada para utilizarse en la gastroparesia diabética y prevenir las náuseas y los vómitos postoperatorios e inducidos por quimioterapia. Estudios clínicos controlados indican que la metoclopramida proporciona alivio sintomático en tanto acelera el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos en pacientes con gastroparesia idiopática, diabética y posvagotomía y en pacientes con GERD (*Cuadro 6*).¹⁷⁹⁻¹⁸⁷ La metoclopramida es eficaz para el tratamiento a corto plazo de la gastroparesia durante varias semanas.^{181,182} La mejoría del vaciamiento gástrico no se acompaña necesariamente de una mejoría sintomática. De hecho, algunos investigadores publicaron efectos benéficos en los síntomas durante mucho tiempo con la metoclopramida sin acción procinética prolongada.¹⁸⁸ Aún no se demuestra la utilidad de la metoclopramida a largo plazo.¹⁸⁸ En pacientes diabéticos con gastroparesia, se acelera el vaciamiento gástrico con la administración de metocloprami-

da a corto plazo, pero no con la dosificación prolongada más de un mes.¹⁸⁹

La dosis inicial usual de metoclopramida en adultos es de 10 mg 30 minutos antes de la comida y al acostarse. Pueden aumentarse las dosis a 20 mg si no es adecuada la respuesta con 10 mg. En pacientes hospitalizados por exacerbaciones sintomáticas de la gastroparesia, suele administrarse metoclopramida por vía intravenosa. El medicamento también puede proporcionarse en forma líquida. Asimismo, algunos informes indican que es eficaz por vía subcutánea, en supositorios e incluso intraperitonealmente en pacientes con diálisis peritoneal.¹⁹⁰

Los efectos secundarios de la metoclopramida resultan de sus acciones antidopaminérgicas en el SNC y pueden restringir su uso hasta en 30% de los pacientes. En 0.2 a 6% de los enfermos ocurren reacciones distónicas agudas, como espasmo facial, crisis oculógira, trismo y tortícolis; cuando se presentan, suelen observarse en el transcurso de 48 horas de iniciar el tratamiento.¹⁹⁰ El 10% de los pacientes comenta somnolencia, fatiga y la ansiedad. La metoclopramida puede agravar una depresión subyacente. Otros efectos secundarios suelen incluir inquietud, agitación, irritabilidad y acatisia. El aumento de la liberación de prolactina puede dar por resultado

CUADRO 6

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS SOBRE METOCLOPRAMIDA ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA

Autor/año/ referencia	Diseño de estudio	Número de sujetos	Tipos de pacientes	Dosis de metoclopramida	Duración del estudio	Resultados finales
Brownlee and Kroopf, 1974 179	Abierto, cruzado	1	Gastroparesia diabética	10 mg QID	5 meses	Mejoría de los síntomas Mejoría del vaciamiento gástrico
Longstreth et al, 1977 180	Abierto	1	Gastroparesia diabética	15 mg QID	6 meses	Mejoría de los síntomas Mejoría del vaciamiento gástrico
Perkel et al, 1979 181	Aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo, controlado con placebo	28	Gastroparesia diabética (5) Gastroparesia posquirúrgica (4) Gastroparesia idiopática (19)	10 mg QID	3 semanas	Mejoría de los síntomas un 29%
Snape, et al, 1982 182	Aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo	10	Gastroparesia diabética	10 mg QID	3 semanas	Mejoría de los síntomas un 56% en 7 de 10 Mejoría del vaciamiento gástrico un 31% Mala correlación entre el vaciamiento gástrico y los síntomas
Mc Callum, et al, 1983 183	Multicéntrico controlado con placebo	18	Gastroparesia diabética	10 mg QID	3 semanas	Mejoría de la calificación del síntoma un 25% Mejoría del vaciamiento gástrico un 25%
Loo et al, 1984 784	Abierto	8	Gastropatía diabética	10 mg QID	6 meses	Mejoría de los síntomas sólo en 3 de 8 pacientes Los efectos secundarios impidieron el tratamiento en muchos
Ricci et al, 1985 185	Aleatorizado	7	Gastroparesia diabética	10 mg QID	3 semanas	Mejoría de los síntomas un 52% Mejoría del vaciamiento gástrico pero no se correlacionó con la mejoría del síntoma
Erbas et al, 1993 186	Aleatorizado, ciego único, cruzado	13	Gastroparesia diabética	10 mg QID	3 semanas	Mejoría de los síntomas un 62% en 10 de 11 sujetos Mejoría del vaciamiento gástrico un 24%
Patterson, et al, 1999 187	Aleatorizado doble ciego, multicéntrico	45	Gastropatía diabética	10 mg QID	4 semanas	Mejoría de los síntomas un 39%

QID, cuatro veces al día; TID, tres veces al día.

ingurgitación mamaria, lactancia e irregularidades menstruales. El tratamiento prolongado con metoclopramida puede producir síntomas parecidos al parkinsonismo;¹⁹¹ estos últimos suelen remitir en el transcurso de dos a tres meses de suspender el fármaco. Debido a este efecto, la metoclopramida debe utilizarse con cautela, si acaso se emplea, en pacientes con enfermedad de Parkinson. Con el uso prolongado, es posible que ocurra discinesia

tardía, caracterizada por movimientos involuntarios de cara, lengua y extremidades, y tal vez no se reviertan después de suspender el medicamento. La prevalencia de discinesia tardía varía de 1 a 15% cuando se administra metoclopramida por tres meses cuando menos y se ha informado que esta complicación ocurre con el uso a corto plazo.¹⁹¹ La discinesia tardía por metoclopramida es tres veces más común en mujeres.¹⁹²

Eritromicina y motílicos

El antibiótico macrólido eritromicina tiene efectos procinéticos porque actúa en receptores gastroduodenales para motilina, un péptido endógeno que tiene a su cargo el inicio del MMC en el intestino alto.^{193,194} Cuando se administra motilina, estimula la contractilidad antral y origina una actividad fase III antroduodenal prematura. La eritromicina se une a receptores de motilina en músculo liso y en neuronas colinérgicas, al parecer estas últimas son importantes para sus acciones.^{193,195} La eritromicina tiene efectos en la motilidad gastrointestinal similares a la motilina.

Clínicamente, se demostró que la eritromicina estimula el vaciamiento gástrico en las gastroparesias diabética, idiopática y por vagotomía (*Cuadro 7*).¹⁹⁶⁻²⁰⁴ De

hecho, los efectos de la eritromicina en el vaciamiento gástrico son mayores que los que se observan con otros medicamentos procinéticos. Como hecho interesante, la eritromicina acelera el vaciamiento posquirúrgico en quienes se reseca el antro, que es el principal sitio de su efecto motor.²⁰² En estos pacientes, la eritromicina puede tener efectos estimulantes en el fondo. Este medicamento suele ser más potente cuando se utiliza por vía intravenosa.²⁰⁵ En una investigación, el tratamiento con lactobionato de eritromicina intravenoso (200 mg) aceleró notablemente el vaciamiento de sólidos en pacientes con gastroparesia diabética.¹⁹⁶ En estos mismos enfermos, cuatro semanas de tratamiento con etilsuccinato de eritromicina oral (250 mg 30 minutos antes de las comidas) tuvieron efectos estimulantes mucho menos potentes. Otros estudios que se llevaron a cabo por pe-

CUADRO 7
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS SOBRE ERITROMICINA Y MOTÍLIDOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA

Autor/año referencia	Diseño de estudio	Número de sujetos	Tipos de pacientes	Intervención	Duración del estudio	Resultados finales
Janssens et al, 1990 196	Abierto	10	Gastroparesia diabética	Eritromicina 250 mg TID	4 semanas	Mejoría de los síntomas y el vaciamiento gástrico
Dull et al, 1990 197	Abierto	1	Gastroparesia esclerodérmica	Eritromicina 200 mg TID	9 meses	Mejoría de los síntomas y el vaciamiento gástrico
Mozwec et al, 1990 197	Abierto	1	Gastroparesia posvagotomía	Eritromicina 250 mg QID	2 semanas	Mejoría de los síntomas Mejoría del vaciamiento gástrico
Klutman y Eisenach, 1992 199	Abierto	2	Gastroparesia idiopática	Eritromicina 200 mg QID	6 meses	Mejoría de los síntomas y el vaciamiento gástrico
Erbas et al, 1993 200	Ciego único, aleatorizado, cruzado	13	Gastroparesia diabética	Eritromicina 250 mg TID	3 semanas	Mejoría de los síntomas un 75% en 11 de 13 pacientes Mejoría del vaciamiento gástrico un 26%
Richards, et al, 1993 201	Abierto	10	Gastroparesia diabética (2) Gastroparesia idiopática (8)	Eritromicina 250 mg QID	4 semanas	Mejoría de los síntomas un 20% en 7 de 10 pacientes Mejoría del vaciamiento gástrico un 43%
Ramírez, et al, 1994 202	Abierto	9	Posquirúrgica (vagotomía total y antrectomía)	Eritromicina 150 mg TID	2 semanas	Mejoría de los síntomas un 15% en 3 de 9 pacientes Mejoría del vaciamiento gástrico un 40%
Samson, et al, 1997 203	Doble ciego, controlado con placebo, cruzado	12	Gastroparesia diabética	Eritromicina 250 mg TID	2 semanas	Sin mejoría total de los síntomas (disminución del 15%, no significativa)
Talley, et al, 2001 204	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupo paralelo	270	Gastropatía diabética	ABT -229		Sin mejoría total de los síntomas

riodos de observación más prolongados publicaron una disminución del beneficio durante el tiempo con la administración oral. Hay pocos datos sobre la eficacia clínica de la eritromicina en la disminución de los síntomas de gastroparesia (*Cuadro 7*). En una revisión sistemática de estudios sobre eritromicina oral con la valoración de síntomas como punto final clínico, se observó una mejoría en 43% de los pacientes.²⁰⁶ En un estudio abierto en el que se comparó la eritromicina con la metoclopramida en forma cruzada en la gastroparesia diabética se encontró una eficacia similar.²⁰⁶

La administración oral de eritromicina debe iniciarse en dosis bajas (p. ej., 125 a 250 mg tres o cuatro veces al día). Muchos médicos prefieren utilizar la suspensión líquida de eritromicina porque se absorbe rápidamente y facilita los cambios posológicos.²⁰ En pacientes hospitalizados por gastroparesia grave resistente se utiliza eritromicina intravenosa (100 mg cada ocho horas).²⁰⁸ Los efectos secundarios de la eritromicina a dosis más altas incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal. Debido a que estos síntomas pueden ser similares a los de la gastroparesia, es posible que la eritromicina tenga una ventana terapéutica estrecha en algunos pacientes. La hiperglucemia atenúa la estimulación de la contractilidad antral y el vaciamiento gástrico por eritromicina.¹⁶⁹

Los investigadores han buscado compuestos macrólidos que activen receptores de motilina, pero que no tengan los efectos antimicrobianos de la eritromicina. Uno de estos fármacos motílidos, ABT-229, no fue eficaz para aliviar los síntomas dispépticos posprandiales en la gastroparesia diabética ni en la dispepsia funcional.^{204,209} En la actualidad se están valorando otros fármacos.

Domperidona

La domperidona es un derivado benzimidazol y antagonista específico del receptor de dopamina (D_2). Los efectos de la domperidona en el intestino alto son similares a los de la metoclopramida, incluyendo la estimulación de las contracciones antrales y promoción de la coordinación antroduodenal (*Cuadro 8*).^{8, 210-218} La domperidona no cruza con facilidad la barrera hematoencefálica; en consecuencia, es mucho menos probable que cause efectos secundarios extrapiramidales que la metoclopramida.²¹⁷ Además de sus acciones procinéticas en el estómago, la domperidona tiene propiedades antieméticas porque actúa en el área postrema, una región del tallo encefálico con barrera hematoencefálica permeable.

La domperidona se ha estudiado principalmente en pacientes con gastroparesia diabética, y en estos enfermos incrementa el vaciamiento tanto de sólidos como de líquidos.²¹² La mejoría sintomática con la domperidona no se relaciona claramente con sus acciones estimulantes motoras; más bien, su eficacia puede provenir de sus efectos antieméticos.^{8, 217} En estudios clínicos controlados, la domperidona alivió los síntomas y mejoró la calidad de vida en grados mayores que el placebo en pacientes con gastropatía diabética; la mejoría sintomática fue similar a la que se observó con la metoclopramida y la cisaprida, pero con menos efectos secundarios en el sistema nervioso central (SNC).²¹⁷ Más aún, los enfermos diabéticos sintomáticos con vaciamiento gástrico normal comentaron efectos benéficos por el tratamiento con domperidona.²¹⁴ Las acciones procinéticas de este fármaco pueden ser de naturaleza pasajera. A las seis semanas se perdió el efecto de la domperidona en el vaciamiento gástrico de fase sólida, en tanto que se conservó el de líquidos.²¹² Otra investigación señaló reducciones persistentes de las náuseas y los vómitos después de seis semanas de tratamiento sin aceleración del vaciamiento gástrico de sólidos.²¹⁴ Otros estudios señalaron que las mejorías del vaciamiento gástrico y los síntomas persistían después de un año de la terapéutica.²¹⁵ Se ha aconsejado la domperidona para el tratamiento de náuseas y vómitos en pacientes con enfermedad de Parkinson, en quienes los síntomas pueden ser secundarios a gastroparesia o los medicamentos dopaminérgicos utilizados para tratar la enfermedad (p. ej., L-dopa).²¹⁵

Típicamente, la dosificación de domperidona se inicia con 10 mg antes de las comidas y al acostarse y puede aumentarse según se tolere hasta que se controla el síntoma. En muchos pacientes, es posible incrementar con mayor facilidad la dosis de domperidona, a fin de mejorar el control del síntoma, porque casi carece de efectos secundarios neuropsiquiátricos y extrapiramidales. Las acciones indeseables más comunes de la domperidona se relacionan con la estimulación de hiperprolactinemia, con inducción de irregularidades menstruales, ingurgitación mamaria y galactorrea. En la década de 1980 se suprimió una formulación intravenosa de domperidona debido a la generación de arritmias cardíacas. La domperidona no está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para prescribirse en Estados Unidos, aunque puede obtenerse en Canadá, México, Nueva Zelanda, Europa y Japón. En Estados Unidos, farmacias de compuestos combinados preparan el medicamento en cápsulas.²¹⁹ Recientemente, los médicos pueden iniciar una solicitud de investigación de

CUADRO 8

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS SOBRE DOMPERIDONA ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA

Autor/año, referencia	Diseño de estudio	Número de sujetos	Tipo de pacientes	Dosis de domperidona	Duración del estudio	Resultados finales
Nagler y Miskovitz, 1981 210	Aleatorizado, controlado con placebo	3	Gastroparesia diabética	10 mg QID	4 semanas	Mejoría de los síntomas en 2 de 3 pacientes
Watts et al, 1985 211	Abierto	3	Gastroparesia diabética	10 mg QID	6 meses	Mejoría de los síntomas Mejoría del vaciamiento gástrico
Horowitz, et al, 1985 212	Abierto	12	Gastroparesia diabética	20 mg TID	1-2 meses	Mejoría de los síntomas en 11 de 12 pacientes Sin cambio en el vaciamiento gástrico de sólidos, disminución del vaciamiento gástrico de líquidos
Champion, et al, 1987 213	Doble ciego, controlado con placebo, grupo paralelo	19	Gastroparesia diabética	20 mg QID	4 semanas	Mejoría de los síntomas Mejoría del vaciamiento gástrico un 37%
Davis et al, 1988 214	Doble ciego, aleatorizado, controlado con 6 placebo	9	Gastroparesia diabética	20 mg QID	6 semanas	Mejoría de los síntomas un 36% en 7 de 9 pacientes Sin cambio en el vaciamiento gástrico
Koch et al 1989 8	Abierto	6	Gastroparesia diabética	20 mg QID	6 meses	Mejoría de los síntomas en 5 de 6 pacientes Mejoría del vaciamiento gástrico en 4 de 6 pacientes, no significativa
Hocican et al, 1997 215	Abierto	17	Gastroparesia idiopática (12) Gastroparesia diabética (3) Gastroparesia posquirúrgica (2)	20 mg QID	2años	Mejoría de la calificación del síntoma un 68% Mejoría del vaciamiento gástrico un 34%
Silvers et al, 1998 216	Ciego único	287	Gastropatía diabética	20 mg QID	4 semanas	Mejoría de los síntomas un 63% en 208/269 pacientes
Patterson et al, 1999 217	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	48	Gastropatía diabética	20 mg QID	4 semanas	Mejoría de la calificación del síntoma un 41% (eficacia similar a la metoclopramida pero menos efectos secundarios)
Dumitrascu y Weinbeck, 2000 218	Doble ciego	10	Gastroparesia diabética	10 mg TID	N/A	Mejoría de los síntomas Mejoría del vaciamiento gástrico un 7% (mejor que la metoclopramida)

QID, cuatro veces al día; TID: tres veces al día.

nuevo fármaco (IND) a través de la FDA a fin de proporcionar domperidona a pacientes con gastroparesia resistente a otros tratamientos.

Tegaserod

Este medicamento, un compuesto indol de aminoguanidina, es un agonista parcial del receptor 5-HT₄ aprobado para el tratamiento del síndrome de intestino irritable con predominancia de estreñimiento. En voluntarios sanos, el tegaserod estimula la motilidad interdigestiva

del intestino delgado y la motilidad antral e intestinal posprandial.²²⁰ En algunos estudios²²¹ en voluntarios sanos²²² se demostró que el tegaserod acelera el vaciamiento gástrico. En estudios no publicados, se comprobó que el tegaserod acelera el vaciamiento gástrico de fase sólida en pacientes con gastroparesia en forma dependiente de la dosis, con un efecto mayor administrando 6 mg tres veces al día y 2 mg dos veces al día que con la dosis estándar para estreñimiento (6 mg dos veces al día).²²³ No se ha publicado algún efecto del tegaserod en los síntomas de pacientes con gastroparesia. Sin embargo,

este medicamento tiene un efecto marginal en los síntomas de la dispepsia funcional con cierta mejoría de la saciedad temprana y la plenitud posprandial.²²⁴

Otros fármacos procinéticos

El betanecol es un agonista inespecífico del receptor muscarínico colinérgico. Aumenta la amplitud de las contracciones en todo el tubo gastrointestinal. Desafortunadamente, el betanecol no origina contracciones coordinadas y aún no se demuestra con seguridad la aceleración del vaciamiento gástrico y el tránsito en intestino delgado. En consecuencia, el betanecol no es un fármaco procinético verdadero.²²⁵ Rara vez, este medicamento puede ser útil como coadyuvante con otros fármacos procinéticos en pacientes resistentes al tratamiento estándar con medicamentos procinéticos y antieméticos. La dosis típica es de 25 mg por vía oral cuatro veces al día. Los efectos secundarios del betanecol son notables e incluyen aumento de la salivación, visión borrosa, cólicos abdominales y espasmo vesical.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la fisostigmina y neostigmina, estimulan la actividad motora del intestino incrementando las concentraciones de acetilcolina con la activación subsecuente del receptor muscarínico. Igual que el betanecol, los fármacos antiacetilcolinesterasa no mejoran la coordinación antroduodenal y no tienen efectos constantes en el vaciamiento gástrico.²²⁶ En estudios en animales, se aceleró el tránsito intestinal con dosis más bajas pero se inhibió a dosis más altas.²²⁷ Es posible que este efecto doble se relacione con la activación de diferentes subtipos de receptores muscarínicos. Aún no se estudia su utilidad en la gastroparesia.

La cisaprida es un agonista del receptor 5-HT₄ que facilita la liberación de acetilcolina de nervios colinérgicos mioentéricos en la totalidad del intestino.²⁴ Este medicamento estimula contracciones antrales y duodenales, mejora la coordinación antroduodenal y acelera el vaciamiento gástrico.^{44,72} La cisaprida acelera el vaciamiento gástrico y disminuye los síntomas en pacientes con gastroparesia, un efecto que puede perdurar hasta un año. La FDA aprobó la cisaprida para pirosis nocturnas en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD). Sin embargo, la vigilancia después de su venta identificó varios casos de arritmias cardíacas y muerte súbita.^{24,225} Estos efectos no se debieron a las propiedades agonistas 5-HT₄ de la cisaprida sino más bien fueron una acción directa de este medicamento en los canales del potasio del corazón, que prolonga-

ron el intervalo QT y predispusieron a los pacientes al desarrollo de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardias helicoidales. Como consecuencia, en el año 2000 se suspendió la cisaprida del mercado estadounidense. Sólo se dispone de este fármaco bajo programas de uso compasivo y acceso limitado con vigilancia estricta del paciente a través de Janseen Pharmaceutica.²¹⁹ Se desaprueba firmemente su uso en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que afectan el intervalo QT.

Tratamiento de la gastroparesia resistente

No existen consensos sobre el tratamiento de pacientes con gastroparesias que no responden al tratamiento antiemético o procinético simple o que presentan efectos secundarios graves inducidos por los medicamentos. En una investigación de 110 pacientes con gastroparesia “resistente”, 74% respondió al uso de otro medicamento procinético en tanto que sólo 26% fueron resistentes a todos los fármacos procinéticos.¹ Los enfermos con gastroparesia que no respondieron al tratamiento procinético por lo general fueron pacientes postgrastectomizados, enfermos con trastornos miopáticos del tejido conjuntivo, pacientes que padecían diabetes mellitus tipo 1 con retraso intenso del vaciamiento gástrico, y enfermos con gastroparesia idiopática y abdominal.

El tratamiento de pacientes con gastroparesia resistente incluye comprobar que los síntomas dependen de la gastroparesia, optimizar la terapéutica en curso y cambiar los medicamentos procinéticos si no son adecuadas dosis máximas del programa terapéutico que se utiliza.²²⁵ No se ha aclarado porque algunos pacientes responden a un fármaco procinético y no a otro. Los enfermos resistentes suelen requerir tratamiento con medicamentos procinéticos y antieméticos. En pacientes realmente resistentes a todos los intentos de farmacoterapia de la gastroparesia, pueden considerarse una yeyunostomía para alimentación, gastrostomía de ventilación, o ambas. Si es posible, la administración de TPN debe ser temporal debido al riesgo de complicaciones. Los tratamientos en estudio más recientes incluyen inyección pilórica de la toxina botulínica y estimulación gástrica eléctrica. La resección gástrica suele tener un valor limitado en la mayor parte de las causas de gastroparesia.

Terapéutica procinética combinada

Los medicamentos procinéticos mejoran el vaciamiento gástrico a través de diferentes mecanismos (*Cuadro 5*). En teoría, la adición de un segundo fármaco procinético

puede aumentar la respuesta del primer medicamento si los dos fármacos actúan en diferentes subtipos de receptor. Se publicó que el tratamiento procinético doble con domperidona y cisaprida acelera el vaciamiento y reduce los síntomas en algunos pacientes con gastroparesia resistente.²²⁸ Aún no se estudian específicamente combinaciones de los fármacos procinéticos disponibles en Estados Unidos, como metoclopramida y eritromicina.

Medicamentos psicotrópicos

Los antidepresores tricíclicos pueden tener beneficios importantes en la supresión de los síntomas en algunos pacientes con náuseas y vómitos y, asimismo, en enfermos con dolor abdominal.²²⁹ En un análisis retrospectivo, los antidepresores tricíclicos disminuyeron los síntomas en pacientes con vómitos funcionales.²³⁰ En dos estudios recientes en dispepsia funcional y uno en gastropatía diabética, dosis bajas de antidepresores tricíclicos disminuyeron los síntomas dispépticos y el dolor abdominal.^{231,232} En una valoración retrospectiva no publicada de pacientes diabéticos con náuseas y vómitos, los antidepresores tricíclicos redujeron mejor los síntomas que estudios clínicos previos de medicamentos antieméticos y procinéticos.²³³ En este estudio, casi una tercera parte de los enfermos mostraba retraso del vaciamiento gástrico, sugiriendo así que la presencia de un deterioro de la función motora no necesariamente es una contraindicación para utilizar esta clase de medicamentos. Las dosis de antidepresores tricíclicos administradas son más bajas que las que se emplean para el tratamiento de la depresión. Una dosis inicial razonable de un medicamento tricíclico es de 10 a 25 mg al acostarse. Si no se observa algún beneficio en varias semanas. Se aumentan las dosis en incrementos de 10 a 25 mg hasta 50 a 100 mg. Con el uso de antidepresores tricíclicos es común observar efectos secundarios y pueden interferir con el tratamiento y dar lugar a un cambio del medicamento en 25% de los pacientes.²²⁹ Las aminas secundarias, nortriptilina y desipramina, pueden tener menos efectos secundarios. Existen muy pocos datos sobre el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la gastroparesia o la dispepsia funcional.

Inyección pilórica de toxina botulínica

El vaciamiento gástrico es un proceso muy bien regulado que refleja la integración de las fuerzas propulsores proximales del tono del fondo y las contracciones antrales distales con la resistencia funcional proporcio-

nada por el píloro. Estudios manométricos de pacientes con gastroparesia diabética muestran periodos prolongados de aumento del tono pilórico y de las contracciones fásicas, un fenómeno denominado piloroespasmo.⁴⁵ En una investigación no publicada se comentaron beneficios sintomáticos con la piloromiotomía quirúrgica en pacientes con gastroparesia diabética.²³⁴ La toxina botulínica es un inhibidor potente de la transmisión neuromuscular y se ha utilizado para el tratamiento de trastornos espásticos de músculos somáticos y, asimismo, de la acalasia.²³⁵ Varios estudios valoraron los efectos de la inyección pilórica de toxina botulínica en pacientes con gastroparesia diabética e idiopática (*Cuadro 9*).²³⁶⁻²⁴⁶ Todos estos estudios han sido abiertos en pocos pacientes de centros aislados y se han observado mejorías leves del vaciamiento gástrico y reducciones moderadas de los síntomas durante varios meses. Se requieren estudios doble ciego, controlados, para apoyar la eficacia de esta terapéutica.

Estimulación gástrica eléctrica

La estimulación gástrica eléctrica es un tratamiento que está surgiendo para la gastroparesia resistente (*Cuadro 10*).²⁴³⁻²⁴⁹ Existen varias técnicas para estimular el estómago. La estimulación eléctrica a una frecuencia 10% más alta que la de la onda lenta intrínseca inicia y establece el paso de la actividad gástrica mioeléctrica con pulsos de alta energía y duración prolongada. En una serie pequeña, no controlada, se publicó que esta técnica acelera el vaciamiento gástrico y mejora los síntomas dispépticos.²⁴⁴ En fecha más reciente se estudió un neuroestimulador implantable que proporciona una señal de energía baja, de alta frecuencia (12 lpm), con pulsos cortos, en pacientes con gastroparesias idiopática y diabética. La estimulación de alta frecuencia no origina ondas lentas ni revierte las disritmias de onda lenta subyacentes. Con este dispositivo, se suturan los alambres de estimulación en el músculo gástrico a lo largo de la curvatura mayor durante una laparoscopia o laparotomía. Estos electrodos se fijan al estimulador eléctrico, que se coloca en una bolsa abdominal subcutánea. Un estudio inicial mostró eficacia en 20 de 26 pacientes, con disminución de las náuseas y vómitos a los tres y seis meses.²⁴⁸ En esta investigación, la neuroestimulación gástrica promovió el vaciamiento gástrico de líquidos, pero no el de sólidos. En el seguimiento a largo plazo, en tres pacientes se llevó a cabo una gastrectomía total por resultados no satisfactorios y en tres fue necesario extraer el dispositivo debido a erosión o infección.

CUADRO 9

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS SOBRE LA INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN EL ESFÍNTER PILÓRICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA

Autor/año referencia	Diseño de estudio	Número de sujetos	Tipos de pacientes	Dosis de toxina botulínica	Duración delestudio	Resultados finales
Sharma et al, 1998 236	Abierto	1	Gastroparesia diabética	80 U	4 meses	Mejoría de los síntomas Mejoría del vaciamiento gástrico un 33%
Lacy et al, 2000 237	Abierto	3	Gastroparesia diabética	200 U	4-10 semanas	Mejoría de los síntomas
Muddasani e Ismael - Beige, 2001 238	Abierto	1	Gastroparesia diabética	200 U	4.5 meses	Mejoría de los síntomas Mejoría del vaciamiento gástrico un 43%
Ezzeddine et al, 2002 239	Abierto	6	Gastroparesia diabética	100 U	6 semanas	Disminución de los síntomas un 55% a las 2 y 6 semanas Mejoría del vaciamiento gástrico un 43% a las 2 y 6 semanas
Lacy et al, 2002 240	Abierto	8	Gastroparesia diabética	200 U	12 semanas	Mejoría de los síntomas un 58% Mejoría del vaciamiento gástrico en la mitad de los pacientes
Millar et al, 2002 241	Abierto	10	Gastroparesia idiopática	80-100 U	4 semanas	Mejoría de los síntomas un 38% al mes Mejoría del vaciamiento gástrico un 48% al mes muchos requirieron tratamiento subsecuente en el seguimiento durante 6 meses
Arts et al, 2003 242	Abierto	20	Gastroparesia diabética (3) Gastroparesia idiopática (17)	100 U	1 mes	Mejoría de los síntomas un 29% al mes Mejoría del vaciamiento gástrico de sólidos un 35% al mes

Un segundo estudio de 33 enfermos con gastroparesia crónica consistió en un estudio clínico inicial doble ciego, controlado con estimulación ficticia durante dos meses seguido de una fase abierta en la que se activó el dispositivo durante un año.²⁴⁹ Durante la fase ciega de la investigación, los pacientes se sintieron mejor cuando se encendió el estimulador con una reducción pequeña, pero significativa de la frecuencia de los vómitos. La mejoría se observó principalmente en pacientes con gastroparesia diabética, más bien que en la idiopática. El seguimiento a largo plazo durante un año demostró una disminución de la frecuencia media de vómitos de 25 a seis veces por semana, con una mejoría concurrente de la calidad de vida. Estudios subsecuentes publicaron mejorías de los parámetros nutrimentales y disminución de los requerimientos de alimentaciones suplementarias.²⁵⁰ Algunos estudios abiertos no han demostrado beneficio.²⁵¹ La principal complicación del neuroestimulador implan-

table ha sido infección, que requirió la remoción del dispositivo aproximadamente en 5 a 10% de los pacientes. Debido a los posibles beneficios, la FDA aprobó el neuroestimulador gástrico eléctrico por razones humanitarias para el tratamiento de náuseas y vómitos crónicos, resistentes, secundarios a gastroparesia idiopática o diabética. En la actualidad, se obtiene en forma individual el reembolso por la implantación de este dispositivo por petición a terceras partes que pagan. Se requiere una investigación más amplia para confirmar la efectividad de la estimulación gástrica en forma ciega a largo plazo, cuáles son los pacientes que es probable que respondan, la posición óptima del electrodo y los parámetros de estimulación óptimos, ninguno de los cuales se ha valorado rigurosamente hasta la fecha. Es posible que los adelantos futuros incluyan dispositivos que estimulen secuencialmente el estómago en una secuencia peristáltica para promover el vaciamiento gástrico.²⁵²

Gastrostomía y colocación de una sonda de yeyunostomía

En pacientes resistentes con náuseas y vómitos graves, la colocación de una sonda de gastrostomía para descompresión intermitente mediante ventilación o aspiración puede aliviar los síntomas, en especial de plenitud y meteorismo interdigestivos secundarios a la retención intragástrica de gases y líquidos. También se sugirió este método para pacientes con vómitos resistente que responden a la descompresión nasogástrica.²⁵³ Las gastrostomías de ventilación pueden hacerse endoscópicamente, en forma quirúrgica o mediante radiología intervencional. En una serie, se redujeron los síntomas, los pacientes aumentaron de peso y seis de ocho enfermos fueron capaces de regresar a su trabajo o a la escuela por tiempo completo.²⁵⁴

En pacientes con gastroparesia incapaces de conservar la nutrición con el consumo oral, la colocación de una yeyunostomía para alimentación puede disminuir los síntomas y reducir las hospitalizaciones.²⁵⁵ Las sondas de yeyunostomía son eficaces para proporcionar nutrición, líquidos y medicamentos si es normal la función motora del intestino delgado.^{255,256} Excepto en casos de malnutrición o alteración electrolítica intensa, son preferibles las alimentaciones entéricas a la nutrición parenteral por tiempo prolongado debido a los riesgos importantes de infección y hepatopatía con el último tratamiento, en especial en pacientes diabéticos. En contraste, quizá se requiera hiperalimentación intravenosa casera en pacientes con dismotilidad generalizada que no responde al tratamiento dietético y farmacológico. Es posible predecir la respuesta terapéutica a la infusión por yeyunostomía con un ensayo de

CUADRO 10
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS SOBRE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA GÁSTRICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA

Autor/año/ referencia	Diseño de estudio	Número de sujetos	Tipos de pacientes	Intervención metoclopramida	Duración del estudio	Resultados finales
Familoni et al, 1997 243	Abierto	1	Gastroparesia diabética	Estimulación gástrica eléctrica (alta frecuencia, amplitud baja)	1 año	Mejoría de los síntomas Mejoría del vaciamiento gástrico
McCallum et al, 1998 244	Abierto	9	Gastroparesia diabética (5) Gastroparesia idiopática (3) Gastroparesia posquirúrgica (1)	Marcapaso Gástrico (baja frecuencia, amplitud alta)	1 mes	Disminución de los síntomas un 46% Mejoría del vaciamiento gástrico un 26%
Forster et al, 2001 245	Abierto	25	Gastroparesia diabética (19) Gastroparesia idiopática (3) Gastroparesia posquirúrgica (3)	Estimulación gástrica eléctrica (alta frecuencia amplitud baja)	12 meses	Mejoría de los síntomas un 34% Mejoría del vaciamiento gástrico en 14 de 21, no significativa
Sobrino et al, 2002 246	Abierto	15	Gastroparesia diabética (9) Gastroparesia idiopática (5) Gastroparesia posvagotomía (1)	Estimulación gástrica eléctrica (alta frecuencia, amplitud baja)	7.3 meses	Mejoría de los síntomas en 14 de 15 pacientes
Skole et al, 2002 247	Abierto	11	Gastroparesia diabética (7) Gastroparesia idiopática (4)	Estimulación gástrica eléctrica (alta frecuencia amplitud baja)	6 meses	Mejoría de los síntomas en 6 de 11 pacientes
Abell et al, 2002 248	Abierto Multicéntrico	38	Gastroparesia idiopática (24) Gastroparesia diabética (9) Gastroparesia posquirúrgica (5)	Estimulación gástrica eléctrica (alta frecuencia, amplitud baja)	2-4 semanas 11 meses	Mejoría de los síntomas en 33 de 38 pacientes Mejoría de los síntomas
Abell et al, 2003 249	c. doble ciego, multicéntrico	33	Gastroparesia diabética (17) Gastroparesia idiopática (16)	Estimulación gástrica eléctrica (alta frecuencia amplitud baja)	1 mes 12 meses	Doble ciego: disminución de los síntomas un 15% Abierto: disminución de los síntomas un 39% Mejoría del vaciamiento gástrico un 19%

alimentación nasoyeyunal,²⁵³ que debe preceder a la colocación de una sonda de yeyunostomía permanente si se sospecha dismotilidad del intestino delgado. Las sondas de yeyunostomía pueden colocarse quirúrgicamente durante una laparoscopia o laparotomía, aunque algunos centros las colocan endoscópicamente.²⁵⁷ Las alimentaciones nutrimentales se inician a ritmos de infusión bajos, de 20 mL/hora, con comidas nutrimentales diluidas y se incrementan lentamente (aumento de 10 mL/hora cada 12 horas) hasta obtener el objetivo del ingreso nutricional diario con infusiones isoosmolares. En pacientes diabéticos es necesario revisar con frecuencia los valores de la glucosa y proporcionar los suplementos de insulina necesarios. La infusión entérica de nutrientes regulada cuidadosamente puede mejorar el control de la glucemia en diabéticos con vómitos resistentes.²⁵⁶ Las alimentaciones nocturnas únicamente pueden permitir que el paciente trabaje y funcione durante el día. Las complicaciones incluyen infección y disfunción y desalojamiento de la sonda.^{253,255}

Tratamiento quirúrgico de la gastroparesia

Existen pocos datos controlados sobre el tratamiento quirúrgico de la gastroparesia diabética o idiopática.²⁵³ En general, casi todos los estudios no controlados publican respuestas desalentadoras con la resección quirúrgica en estos pacientes.²⁴ La cirugía sólo se lleva a cabo como último recurso en enfermos con estasis gástrica intensa valorados cuidadosamente.²⁵³ El procedimiento que suele utilizarse es una gastrectomía parcial con gastroyeyunostomía de Roux en Y. En dos estudios pequeños de cuatro y siete pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que presentaban gastroparesia y vómitos rebeldes, se publicó un resultado benéfico de la gastrectomía subtotal (70%) con resección del antro y el píloro, cierre del duodeno y restablecimiento de la continuidad gastrointestinal mediante un asa yeyunal de Roux en Y de 60 cm, aunque en la segunda serie tres de los siete pacientes presentaron insuficiencia renal y dos murieron en el transcurso de cinco meses de la cirugía.^{79,258}

Es posible que la resección gástrica sea un tratamiento más viable en pacientes seleccionados con gastroparesia posquirúrgica que no responde a la terapéutica con medicamentos procinéticos o antieméticos, o en quienes presentan complicaciones, malnutrición o aspiración. Es posible que estos enfermos requieran esta cirugía radical a fin de eliminar estasis en un estómago atónico y crear o revisar una rama de Roux para prevenir reflujo

enterogástrico. Con mayor frecuencia, se reseca el resto del estómago (gastrectomía completa), dejando sólo un anillo pequeño (< 1 cm) de estómago proximal para construir una anastomosis.^{259,260} Se sutura una rama de Roux cuando menos de 45 centímetros con el reborde de estómago. Los estudios sugirieron que esta cirugía extensa proporciona una mejoría en 43 a 67% de los pacientes.^{259,261,262} La combinación de náuseas, necesidad de PTN y retención de alimento en la endoscopia suelen predecir un mal resultado final. Los informes de gastrectomía completa por gastroparesia posquirúrgica son series de casos no controladas o revisiones retrospectivas; se justifica una investigación prospectiva a fin de confirmar los beneficios de esta operación.²⁵³

Cada vez se llevan a cabo con mayor frecuencia trasplantes de páncreas, y de riñón y páncreas simultáneos, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Con el trasplante pancreático satisfactorio, se resuelve la hiperglucemia posprandial y es posible discontinuar el tratamiento con insulina.²⁶³ El trasplante simultáneo de riñón y páncreas puede corregir tanto la uremia como la hiperglucemia. Se demostró que el trasplante pancreático detiene la progresión y mejora ligeramente la polineuropatía periférica diabética.²⁶⁴ Hay muy poca literatura sobre los efectos en el vaciamiento gástrico. Un estudio publicó una mejoría del vaciamiento gástrico de líquidos en seis de ocho pacientes con retraso del vaciamiento previamente, pero ninguna mejoría en el vaciamiento de sólidos seis meses después del trasplante.²⁶³ En otro estudio se observó una mejoría del vaciamiento en ocho de 23 enfermos un año después del trasplante de riñón y páncreas.²⁶⁵ Algunos investigadores publicaron una mejoría de los síntomas y las disritmias gástricas en pacientes diabéticos después del trasplante a pesar de una aceleración mínima del vaciamiento.^{263,265}

NUEVOS CAMINOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DISMOTILIDAD GÁSTRICA

Fármacos procinéticos novedosos

Los nuevos medicamentos procinéticos que se están valorando para gastroparesia incluyen agonistas del receptor 5-HT₄ (tegaserod y mosapride), antagonistas del receptor de dopamina (levosulpiride), antagonistas del receptor de colecistocinina (dexloxiglumide) y agonistas del receptor de motilina (mitemincal [GM-611]). El levosulpiride, que tiene efectos tanto

antieméticos como procinéticos, puede aliviar los síntomas y acelerar el vaciamiento gástrico en pacientes diabéticos con gastroparesia.²⁶⁶ El loxiglumide, un antagonista del receptor de colecistocinina A, aumenta la contractilidad antral y acelera el vaciamiento gástrico en sujetos sanos, sugiriendo alguna posible utilidad en la gastroparesia.²⁶⁷

Fármacos relajantes del fondo

Los medicamentos que relajan el fondo y mejoran la acomodación pueden ser útiles en algunos pacientes con gastroparesia y dispepsia funcional, en especial cuando es notable la saciedad temprana. Se han valorado en estudios fisiológicos agonistas del receptor 5-HT₁ (sumatriptán, suspirona),²⁶⁸ agonistas del receptor adrenérgico α (clonidina) y donadores de NO (nitroglicerina).²⁶⁹ La clonidina reduce el tono gástrico proximal y la percepción del dolor por distensión gástrica en sujetos sanos.²⁶⁹ En pacientes dispépticos, este medicamento reduce los síntomas mejorando la acomodación gástrica.²⁶⁹ Se publicó que la clonidina disminuye los síntomas y acelera el vaciamiento gástrico en enfermos diabéticos con gastroparesia, aunque otros observaron retraso del vaciamiento con el medicamento.^{270,271} Los agonistas 5-HT₁ originan relajación del fondo a través de una vía mediada por óxido nítrico (NO).²⁶⁸ El sumatriptán permite la acomodación de volúmenes más grandes antes que se perciban o causen molestia y mejora la saciedad inducida por una comida en pacientes con dispepsia funcional.²⁶⁸ La buspirona, otro agonista 5-HT₁ oral, tiene propiedades ansiolíticas además de sus capacidades relajantes del fondo. Observaciones no publicadas sugieren que el sildenafil aumenta la acomodación gástrica incrementando los efectos del ácido nítrico (NO).²⁷² En un estudio en animales, este fármaco promovió relajación pilórica y aceleró el vaciamiento gástrico.⁸¹ Sin embargo, en una investigación subsecuente en ratas se publicó que el sildenafil retrasó el vaciamiento gástrico de líquidos y el tránsito de intestino delgado y en un estudio no publicado en humanos también se observó retraso del vaciamiento gástrico.²⁷³

Antidistúricos de onda lenta gástrica

Muchos medicamentos procinéticos (metoclopramida, domperidona, cisaprida) estabilizan, asimismo, la actividad de onda lenta distúrica en pacientes con gastroparesia.^{8,274} En algunos estudios, la resolución de las alteraciones del ritmo de la onda lenta se correlaciona

más bien con la mejoría sintomática que la aceleración del vaciamiento gástrico.⁸ Se demostró que los inhibidores de prostaglandinas resuelven taquigastrias durante la hiperglucemia.⁸⁵ En algunos pacientes, la indometacina disminuyó los síntomas y revirtió las anomalías mioeléctricas gástricas.²⁷⁵ Desafortunadamente, la indometacina también es ulcerógena.

Tratamientos médicos alternativos y no convencionales

Con frecuencia se utilizan tratamientos complementarios y medicamentos alternativos en pacientes con gastroparesia y dispepsia funcional. El jengibre, un remedio herbario chino tradicional, reduce las náuseas y la taquigastria asociada causadas por cinetosis experimental. El jengibre también disminuye disritmias gástricas y náuseas inducidas por hiperglucemia.²⁷⁶ Varias publicaciones indican que en la dispepsia funcional son útiles la psicoterapia y la hipnoterapia interpersonales psicodinámicas.^{277,278} Se están valorando técnicas de retroalimentación e hipnosis para acelerar el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia.²⁷⁹ La estimulación del punto PC6 en la muñeca mediante acupuntura, electroacupuntura, estimulación eléctrica o acupresión puede controlar las náuseas postoperatorias, las inducidas por quimioterapia y las que ocurren durante el primer trimestre del embarazo.²⁸⁰⁻²⁸³ El punto Zusanli (ST36) que se localiza abajo de la rótula es otro sitio de estimulación por acupuntura con efectos en la motilidad gástrica.²⁸⁴ Estudios en animales sugieren que la electroacupuntura acelera el vaciamiento gástrico por estimulación de vías vagales.²⁸³ Se ha postulado que la electroacupuntura modula las vías de serotonina, sustancia P y opioides endógenos en el sistema nervioso central (SNC).²⁸⁵ La naloxona, un antagonista del receptor de opioides, bloquea el efecto analgésico de la acupuntura y empeora los síntomas de cinetosis.²⁸⁵

CONCLUSIÓN

En este informe se revisaron el diagnóstico y tratamiento de la gastroparesia. Se dispone de varias pruebas para valorar pacientes con sospecha de gastroparesia. Los tratamientos de la dismotilidad gástrica se basan en terapéuticas dietéticas, farmacológicas y quirúrgicas que alivian los síntomas y conservan una nutrición adecuada. Esta es un área de investigación activa porque el tratamiento actual es subóptimo y no

se han estudiado bien las terapéuticas que existen. Se requerirá una investigación basada en pruebas para definir mejor las conductas apropiadas para este padecimiento desafiante.

AGRADECIMIENTO

El Comité de Práctica Clínica agradece a las personas siguientes, cuyas críticas de este artículo de revisión proporcionaron lineamientos valiosos a los autores: Jeffrey A. Barnett, MD, Manop S. Bhutani, MD, Jay Pasricha, MD, y John C. Rabine, MD.

REFERENCIAS

- Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kierran B, McCallum RW. Demography, clinical characteristics, psychological profiles, treatment and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2398-404.
- Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and other gastrointestinal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1477-80.
- Blum ME, Lichtenstein GR. A new endoscopic technique for the removal of gastric phytobezoars. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 404-8.
- Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, Marengo M, Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996; 110: 1036-42.
- 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.
- Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptoms severity measure: the Gas-troparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 141-50.
- Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE, Shearman DJ. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 151-9.
- Koch KL, Stern RM, Stewart WR, Vasey MW. Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: effect of long-term domperidone treatment. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1069-75.
- Talley NJ, Shuter B, McCrudden G, Jones M, Hoschl R, Piper DW. Lack of association between gastric emptying of solids and symptoms in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 625-30.
- Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1264-9.
- Jian R, Ducrot F, Ruskone A, Chaussade S, Rambaud JC, Modigliani R, Rain JD, Bernier JJ. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 657-64.
- Hoogerwerf WA, Pasricha PJ, Kallou AN, Schuster MM. Pain: the overlooked symptom in gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1029-33.
- Lemann M, Dederding JP, Flourie B, Franchisseur C, Rambaud JC, Jian R. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1249-54.
- Sansom M, Salet GAM, Roelofs JMM, Akkermans LM, Van-berge-Henegouwen GP, Smout AJ. Compliance of the proximal stomach and dyspeptic symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2037-42.
- Datz FL, Christian PE, Moore J. Gender-related differences in gastric emptying. *J Nucl Med* 1987; 28: 1204-7.
- Gill RC, Murphy PD, Hooper HR, Bowes KL, Kingma YJ. Effect of the menstrual cycle on gastric emptying. *Digestion* 1987; 36: 168-74.
- Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-96.
- Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, Melton J III. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2808-16.
- Enck P, Dubois D, Marquis P. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(Suppl. 231): 48-54.
- Farup CE, Williams GR, Leidy NK, Helbers L, Murray M, Quigley EMM. Effect of domperidone on the health-related quality of life of patients with symptoms of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1998; 21: 1699-706.
- Bell RA, Jones-Vessey K, Summerson JH. Hospitalizations and outcomes for diabetic gastroparesis in North Carolina. *South Med J* 2002; 95: 1297-9.
- Abell TL, Luo J, Cutts TF, Mealer W, Kores R, Rashed H. Gastric electrical stimulation is superior to standard pharmacological treatment in reducing health care costs and hospital stays and in improving quality of life in patients with severe upper GI motor disorders (abstr). *Am J Gastroenterol* 2001; 235: s258.
- Botoman VA, Rao S, Dunlap P, Abell T, Falk GW. Motility and GI function studies billing and coding guidelines. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1228-36.
- Quigley EMM, Hasler W, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2001; 120: 263-86.
- Herlinger H. Guide to imaging of the small bowel. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 309-29.
- Hornbuckle K, Barnett JL. The diagnosis and work-up of the patient with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 117-24.
- Parkman HP, Harris AD, Krevsky B, Urbain JL, Maurer AH, Fisher RS. Gastrointestinal motility and dysmotility: update on techniques available for evaluation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 869-92.
- Malagelada J-R, Rees WDW, Mazzotta LJ, Go VL. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 1980; 78: 286-93.
- Galil MA, Critchley M, Mackie CR. Isotope gastric emptying tests in clinical practice: expectation, outcome, and utility. *Gut* 1993; 34: 916-19.
- Tougas GH, Eaker EY, Abell TL, Abrahamsson H, Boivin PL, Chen J, Hocking MP, Quigley EM, Koch KL, Tokayer AZ, Stanghellini V, Chen Y, Huizinga JD, Ryden J, Bourgeois I, McCallum RW. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1456-62.
- Kim D-Y, Myung S-J, Camilleri M. Novel testing of human gastric motor and sensory functions: Rationale, methods, and potential applications in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3365-73.
- Lartigue S, Bizais Y, Des Varannes SB, Murat A, Pouliquen B, Galmiche JP. Inter- and intrasubject variability of solid and liquid gastric emptying parameters. A scintigraphic study in healthy subjects and diabetic patients. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 109-15.
- Thomforde GM, Camilleri M, Phillips SF, Forstrom LA. Evaluation of an inexpensive screening scintigraphic test of gastric emptying. *J Nucl Med* 1995; 36: 93-6.
- Guo J-P, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Extending gastric emptying scintigraphy from two to four hours detects more patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 24-9.
- Camilleri M, Hasler W, Parkman HP, Quigley EM, Soffer E. Measurement of gastroduodenal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998; 115: 747-62.

36. Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993; 104: 1640-7.
37. Choi M-G, Camilleri M, Burton DD, Zinsmeister AR, Forstrom LA, Nair KS. Reproducibility and simplification of 13 C-octanoic acid breath test for gastric emptying of solids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 92-8.
38. Bromer MQ, Kantor SN, Wagner DA, Knight LC, Maurer AH, Parkman HP. Simultaneous measurement of gastric emptying with a simple muffin meal using 13C-octanoate breath test and scintigraphy in normal subjects and patients with dyspeptic symptoms. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1657-63.
39. Chen JZ, McCallum RW. Clinical applications of electrogastronomy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1324-36.
40. Parkman HP, Hasler WL, Barnett JL, Eaker EY. Electrogastronomy: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 488-97.
41. Chen JD, Lin Z, Pan J, McCallum RW. Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1538-45.
42. Parkman HP, Miller MA, Trate DM, Knight LC, Brown KL, Maurer AH, Fisher RS. Electrogastronomy and gastric emptying scintigraphy are complementary for assessment of dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 214-19.
43. Jebbink RJA, Samsom M, Bruijjs PPM, Bravenboer B, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1994; 107: 1390-7.
44. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Dent J. Postprandial antropyloroduodenal motility and gastric emptying in gastroparesis-effects of cisapride. *Gut* 1994; 35: 172-8.
45. Mearin F, Camilleri M, Malagelada J-R. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 1986; 90: 1919-25.
46. Dooley CO, el Newihi HM, Zeidler A, Valenzuela JE. Abnormalities of the migrating motor complex in diabetics with autonomic neuropathy and diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 217-23.
47. Camilleri M, Malagelada J-R. Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 420-7.
48. Camilleri M, Brown ML, Malagelada J-R. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1986; 91: 94-9.
49. Camilleri M. Study of human gastroduodenal motility-applied physiology in clinical practice. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 785-94.
50. Frank JW, Sarr MG, Camilleri M. Use of gastroduodenal manometry to differentiate mechanical and functional intestinal obstruction: an analysis of clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 339-44.
51. O'Brien MD, Bruce BK, Camilleri M. The rumination syndrome: clinical features rather than manometric diagnosis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1024-9.
52. Hyman PE, DiLorenzo C, McAdams L, Flores AF, Tomomasa T, Garvey TO. Predicting the clinical response to cisapride in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 832-6.
53. Verne GN, Eaker EY, Hardy E, Sninsky CA. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudo-obstruction. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1892-901.
54. Soffer E, Thongsawat S. Clinical value of duodenal manometry. Its usefulness in diagnosis and management of patients with gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 859-63.
55. Benini L, Sembenini C, Heading RC, Giorgetti PG, Montemezzi S, Zamboni M, DiBenedetto P, Brighenti F, Vantini L. Simultaneous measurement of gastric emptying of a solid meal by ultrasound and by scintigraphy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2861-5.
56. Kuiken SD, Samsom M, Camilleri M, Mullan BP, Burton DD, Kost CJ, Hardyman TJ, Brinkmann BH, O'Connor MK. Development of a test to measure gastric accommodation in humans. *Am J Physiol* 1999; 277: G1217-G1221.
57. Kim D-Y, Delgado-Aros S, Camilleri M, Samsom M, Murray JA, O'Connor MK, Brinkman BH, Stephens DH, Lighuani SS, Burton DD. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3099-105.
58. Koch KL, Hong S-P, Xu L. Reproducibility of gastric myoelectrical activity and the water load test in patients with dysmotility-like dyspepsia symptoms and in control subjects. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 125-9.
59. Tack J, Caenepeel P, Piessevaux H, Cuomo R, Janssens J. Assessment of meal induced gastric accommodation by a sati-ety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. *Gut* 2003; 52: 1271-7.
60. Chial HJ, Camilleri M, Delgado-Aros S, Burton D, Thomforde G, Ferber I, Camilleri M. A nutrient drink test to assess maximum tolerated volume and postprandial symptoms: effects of gender, body mass index and age in health. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 249-53.
61. Kong M-F, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1998; 22: 503-7.
62. Nowak TV, Johnson CP, Kalbfleisch JH, Roza AM, Wood CM, Weisbruch JP. Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1995; 37: 23-9.
63. Schwartz JG, Green GM, Guan D, McMahan CA, Phillips WT. Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 468-71.
64. Frank JW, Saslow SB, Camilleri M, Thomforde GM, Dinneen S, Rizza RA. Mechanism of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type II diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1995; 109: 755-65.
65. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Maddern GJ, Collings PH, Chatterton BE, Wishart J, Shearman DJC. Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1986; 1: 97-113.
66. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 371-81.
67. Ishii K, Tanabe S, Mitsuhashi T, Saigenji K. Influence on glycemic control of improved diabetic gastroparesis by long-term cisapride therapy. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1995; 92: 1724-33.
68. Stacher G, Schernthaner G, Francesconi M, Kopp HP, Bergmann H, Stacher-Janotta G, Weber U. Cisapride versus placebo for 8 weeks on glycemic control and gastric emptying in insulin-dependent diabetes: a double blind cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2357-62.
69. Pan DY, Chen GH, Chang CS, Ho KS, Poon SK, Huang CK, Kao CH, Wang SJ. Effect of oral erythromycin on patients with diabetic gastroparesis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1995; 55: 447-71.
70. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, Giusti R, Sciaba L, Prando R. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1997; 20: 55-8.
71. Ueno N, Inui A, Asakawa A, Takao F, Tani S, Komatsu Y, Itoh Z, Kasuga M. Erythromycin improves glycaemic control in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 411-15.
72. Braden B, Enghofer M, Schaub M, Usadel KH, Caspary WJ, Lembcke B. Long-term cisapride treatment improves diabetic gastroparesis but not glycaemic control. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1341-6.
73. Lehmann R, Honegger RA, Feinle C, Fried M, Spinass GA, Schwizer W. Glucose control is not improved by accelerating gastric emptying in patients with type I diabetes mellitus and gastroparesis. A pilot study with cisapride as a model drug. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 255-61.
74. Yoshida MM, Schuffler MD, Sumi SM. There are no morphologic abnormalities of the gastric wall or abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1988; 94: 907-14.

75. Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980; 92: 301-3.
76. Takahashi T, Nakamura K, Itoh H, Sima AA, Owyang C. Impaired expression of nitric oxide synthase in gastric myenteric plexus of spontaneously diabetic rats. *Gastroenterology* 1997; 113: 1535-44.
77. Ordog T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49: 1731-9.
78. He CL, Soffer EE, Ferris CD, Walsh RM, Szurszewski JH, Farrugia G. Loss of interstitial cells of Cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology* 2001; 121: 427-34.
79. Ejksjaer NT, Bradley JL, Buxton-Thomas MS, Edmons HE, Howard ER, Purewa IT, Thomas PK, Watkins RJ. Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis. *Dia-betic Med* 1999; 16: 488-95.
80. Moscoso GJ, Driver M, Guy RJ. A form of necrobiosis and atrophy of smooth muscle in diabetic gastric autonomic neuropathy. *Pathol Res Pract* 1986; 181: 188-94.
81. Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, Blackshaw S, Barrow RK, Snyder SH, Ferris CD. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *J Clin Invest* 2000; 106: 373-84.
82. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J. Hyperglycemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 675-80.
83. Lam WF, Masclee AAM, de Boer SY, Lamers CB. Hyperglycemia reduces gastric secretory and plasma pancreatic polypeptide responses to modified sham feeding in humans. *Digestion* 1993; 54: 48-53.
84. Mizuno Y, Oomura Y. Glucose responding neurons in the nucleus tractus solitarius of the rat: in vitro study. *Brain Res* 1984; 307: 109-16.
85. Hasler WL, Soudah HC, Dulai G, Owyang C. Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins. *Gastroenterology* 1995; 108: 727-36.
86. Jones KL, Horowitz M, Berry M, Wishart JM, Guha S. Blood glucose concentrations influences postprandial fullness in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 29: 1141-6.
87. Eagon JC, Miedema BW, Kelly KA. Postgastrectomy syndromes. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 445-65.
88. Mathias JR, Fernandez A, Sninsky CA, Clech MH, Davis RH. Nausea, vomiting, and abdominal pain after Roux-en-Y anastomosis: motility of the jejunal limb. *Gastroenterology* 1985; 88: 101-7.
89. Vassilakis JS, Xynos E, Kasapidis P, Chrysos E, Mantides A, Nicolopoulos N. The effect of floppy Nissen fundoplication on esophageal and gastric motility in gastroesophageal reflux. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 608-16.
90. Bais JE, Samsom M, Boudesteijn EA, van Rijk PP, Akkermans LM, Gooszen HG. Impact of delayed gastric emptying on the outcome of antireflux surgery. *Ann Surg* 2001; 234: 139-46.
91. Haque M, Pehlivanov N, Moncure M, Udobi K, Childs E, Sarosiek I, McCallum R. Is there a shift in symptomatology in patients after laparoscopic Nissen fundoplication? (abstr). *Am J Gastroenterol* 2001; 96: S66.
92. Stanghellini V, Malagelada J-R. Gastric manometric abnormalities in patients with dyspeptic symptoms after fundoplication. *Gut* 1983; 24: 790-97.
93. Hunter RJ, Metz DC, Morris JB, Rothstein RD. Gastroparesis: a potential pitfall of laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2617-18.
94. Trus TL, Bax T, Richardson WS, Branum GD, Mauren SJ, Swanstrom LL, Hunter JG. Complications of laparoscopic paraesophageal hernia repair. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 221-8.
95. DeVault KR, Floch NR, Achem SR, Hinder RA. Vagal nerve dysfunction before and after antireflux surgery (abstr). *Am J Gastroenterol* 2001; 96: S10.
96. Lundell LR, Myers JC, Jamieson GG. Delayed gastric emptying and its relationship to symptoms of "gas bloat" after antireflux surgery. *Eur J Surg* 1994; 160: 161-6.
97. Mun EC, Blackburn GL, Matthews JB. Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology* 2001; 120: 669-81.
98. Horowitz M, Cook DJ, Collins PJ, Harding PE, Hooper MJ, Walsh JF, Shearman DJC. Measurement of gastric emptying after gastric bypass surgery using radionuclides. *Br J Surg* 1982; 69: 655-7.
99. Balsiger BM, Poggio JL, Mai J, Kelly KA, Sarr MG. Ten and more years after vertical banded gastroplasty as primary operation for morbid obesity. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 598-605.
100. Mistiaen W, Vaneerdeweg W, Blockx P, Van Hee R, Hubens G, Bortier H, Harrison F. Gastric emptying rate measurement after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 2000; 10: 245-9.
101. Berkowitz N, Schulman LL, McGregor C, Markowitz D. Gastroparesis after lung transplant-potential role in postoperative respiratory complications. *Chest* 1995; 108: 1602-7.
102. Au J, Hawkins T, Venables C, Morrill G, Scott CD, Gascoigne AD, Corris PA, Hilton CJ, Dark JH. Upper gastrointestinal dysmotility in heart-lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 94-7.
103. Sodhi SS, Guo J-P, Maurer AH, O'Brien G, Srinivasan R, Parkman HP. Delayed gastric emptying after combined heart and lung transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 34-9.
104. Zarate N, Mearin F, Wang XY, Hewlett B, Huizinga JD, Malagelada JR. Severe idiopathic gastroparesis due to neuronal and interstitial cells of Cajal degeneration: pathological findings and management. *Gut* 2003; 52: 966-70.
105. Bitvutskiy LP, Soykan I, McCallum RW. Viral gastroparesis: a subgroup of idiopathic gastroparesis-clinical characteristics and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1501-6.
106. Oh JJ, Kim CH. Gastroparesis after a presumed viral illness: clinical and laboratory features and natural history. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 636-42.
107. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981; 80: 285-91.
108. Keshavarzian A, Bushnell DL, Sontag S, Yegelow EJ, Smid K. Gastric emptying in patients with severe reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 738-42.
109. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, Schneider C, Hoffmann W, Wolf G, Stacher-Janotta G. Gastric emptying: a contributory factor in gastroesophageal reflux activity? *Gut* 2000; 47: 661-6.
110. Barnert JRA, Dumitrascu DL, Wienbeck M. Gastroesophageal reflux disease: emptying of the proximal and the distal stomach measured by ultrasonography (abstr). *Gastroenterology* 2001; 120: A460.
111. Vanderwinden J-M, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen J-J, de Laet M-H. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 511-15.
112. Vanderwinden J-M, Liu H, de Laet M-H, Vanderhaeghen J-J. Study of the interstitial cells of Cajal in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Gastroenterology* 1996; 111: 279-88.
113. Vanderwinden J-M, Liu H, Menu R, Conreur J-L, de Laet M-H, Vanderhaeghen J-J. The pathology of infantile hypertrophic pyloric stenosis after healing. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1530-4.
114. Sun WM, Doran SM, Jones KL, Davidson G, Dent J, Horowitz M. Long-term effects of pyloromyotomy on pyloric motility and gastric emptying in humans. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 92-100.
115. Honein MA, Paulozzi LJ, Himelright IM, Lee B, Cragan JD, Patterson L, Correa A, Hall S, Erickson JD. Infantile hypertrophic stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin. *Lancet* 1999; 354: 2101-5.
116. SanFilippo A. Infantile hypertrophic pyloric stenosis related to ingestion of erythromycin estolate: a report of five cases. *J Pediatr Surg* 1976; 11: 177-80.
117. Anonymous. Hypertrophic pyloric stenosis in infants following pertussis prophylaxis with erythromycin-Knoxville, Tennessee, 1999. *MMWR* 1999; 48: 1117-20.
118. van Roggen JFG, van Krieken JHJM. Adult hypertrophic pyloric stenosis: case report and review of the literature. *J Clin Pathol* 1998; 51: 479-80.

119. Danikas D, Geis WP, Ginalis EM, Stratoulis C. Laparoscopic pyloroplasty in idiopathic hypertrophic pyloric stenosis in an adult. *JSL* 2000; 4: 173-5.
120. Bonapace ES, Davidoff S, Krevsky B, Fisher RS, Parkman HP. Whole gut transit scintigraphy in the clinical evaluation of patients with upper and lower gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2838-47.
121. Caballero-Plasencia AM, Valenzuela-Barranco M, Herrerias-Gutierrez JM, Esteban-Carretero JM. Altered gastric emptying in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 404-9.
122. Tjeerdema HC, Smout AJPM, Akkermans LMA. Voluntary suppression of defecation delays gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 832-6.
123. Casey KM, Quigley TM, Kozarek RA, Raker EJ. Lethal nature of ischemic gastropathy. *Am J Surg* 1993; 165: 646-9.
124. Liberski SM, Koch KL, Atnip RG, Stern RM. Ischemic gastroparesis: resolution after revascularization. *Gastroenterology* 1990; 99: 252-7.
125. Sikora SS, Mital BR, Prasad KR, Das BK, Kaushik SP. Functional gastric impairment in carcinoma of the pancreas. *Br J Surg* 1995; 82: 1112-13.
126. Lee H-R, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 373-9.
127. Schuffler MD, Baird HW, Fleming CR, Bell CE, Bouldin TW, Malagelada JR, McGill DB, LeBauer SM, Abrams M, Love J. Intestinal pseudo-obstruction as the presenting manifestation of small-cell carcinoma of the lung. *Ann Intern Med* 1983; 98: 129-34.
128. Layer P, Demol P, Hotz J, Goebell H. Gastroparesis after radiation-successful treatment with carbachol. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1377-80.
129. Brand RE, DiBaise JK, Quigley EMM, Gobar LS, Harmaon KS, Lynch JC, Bierman PJ, Bishop MR, Tarantolo SR. Gastroparesis as a cause of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1985.
130. Eagle DA, Gian V, Lauwers GY, Manivel JC, Moreb JS, Mastin S, Wingard JR. Gastroparesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 59-62.
131. Ifikhar S, Loftus EV. Gastroparesis after celiac plexus block. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2223-5.
132. Chowdhury RS, Forsmark CE, Davis RH, Toskes PP, Verne GN. Prevalence of gastroparesis in patients with small duct chronic pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26: 235-8.
133. Lu C-L, Chen C-Y, Chang F-Y, et al. Impaired gastric myoelectrical activity in patients with chronic pancreatitis (abstr). *Dig Dis Sci* 2001; 46: 692.
134. Collins CE, Francis JL, Thomas P, Henry RL, O'Loughlin EV. Gastric emptying time is faster in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 492-8.
135. Van Vlem B, Schoonjans R, Vanholder R, De Vos M, Vandamme W, Van Laecke S, Lameire N. Delayed gastric emptying in dyspeptic chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 962-8.
136. De Schoenmakere G, Vanholder R, Rottey S, Duym P, Lameire N. Relationship between gastric emptying and clinical and biochemical factors in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1850-5.
137. Kebede D, Barthel JS, Singh A. Transient gastroparesis associated with cutaneous herpes zoster. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 318-22.
138. Meeroff JC, Schreiber DS, Trier JS, Blacklow NR. Abnormal gastric motor function in viral gastroenteritis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 370-3.
139. Nowak TV, Goddard M, Batteiger B, Cummings OW. Evolution of acute cytomegalovirus gastritis to chronic gastrointestinal dysmotility in a nonimmunocompromised adult. *Gastroenterology* 1999; 116: 953-8.
140. Vassallo M, Camilleri M, Caron BL, Low PA. Gastrointestinal motor dysfunction in acquired selective cholinergic dysautonomia associated with infectious mononucleosis. *Gastroenterology* 1991; 100: 252-8.
141. Van Thiel DH, Gavalier JS, Schade RR, Chien MC, Starzl TE. Cytomegalovirus infection and gastric emptying. *Transplantation* 1992; 54: 70-3.
142. Corley DA, Cello JP, Koch J. Evaluation of upper gastrointestinal tract symptoms in patients infected with HIV. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2890-6.
143. Neild PJ, Nijran KS, Yazaki E, Evans DF, Wingate DL, Jewkes R, Gazzard BG. Delayed gastric emptying in human immunodeficiency virus infection. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1491-9.
144. Konturek JW, Fischer H, Van Der Voort IR, Domschke W. Disturbed motor activity in patients with human immunodeficiency virus infection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 221-5.
145. Mearin F, de Ribot X, Balboa A, Salas A, Varas MJ, Cucala M, Bartolome R, Armengol JR, Malagelada JR. Does Helicobacter pylori infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? *Gut* 1995; 37: 47-51.
146. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghillini V, Tosetti C, DiFebo G, Paparo GF, Varoli O. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992; 103: 768-74.
147. Parkman HP, Urbain J-LC, Knight LC, Brown KL, Trate DM, Miller MA, Maurer AH, Fisher RS. Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility. *Gut* 1998; 42: 243-50.
148. Ueki S, Seiki M, Yoneta T, Aita H, Chaki K, Hori Y, Morita H, Tagashira E, Itoh Z. Gastroprokinetic activity of nizatidine, a new H2-receptor antagonist, and its possible mechanism of action in dogs and rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 152-7.
149. Masclee AAM, Gielkens AJ, Lam WF, de Boer SY, Lamers CB. Effects of parenteral nutrients on gastrointestinal motility and secretion. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(Suppl. 218): 50-5.
150. Casaubon PR, Dahlstrom KA, Vargas J, Hawkins R, Mogard M, Ament ME, Masci L. Intravenous fat emulsion (Intralipid) delays gastric emptying, but does not cause gastroesophageal reflux in healthy volunteers. *J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 246-8.
151. Wasdoltz BD, Anderson AE. Gastrointestinal symptoms in anorexia nervosa-a prospective study. *Gastroenterology* 1990; 98: 1415-19.
152. McCallum RW, Grill BB, Lange R, Planky M, Glass EE, Greenfield DG. Definition of a gastric emptying abnormality in patients with anorexia nervosa. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 713-22.
153. Rigaud D, Bedig G, Merouche M, Vulpillat M, Bonfils S, Apfelbaum M. Delayed gastric emptying in anorexia nervosa is improved by completion of a renutrition program. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 919-25.
154. Szmukler GI, Young GP, Lichtenstein M, Andrews JT. A serial study of gastric emptying in anorexia and bulimia. *Aust N Z J Med* 1990; 20: 220-5.
155. Mehler PS. Bulimia nervosa. *N Engl J Med* 2003; 349: 875-81.
156. Chami TN, Andersen AE, Crowell M, Schuster MM, Whitehead WE. Gastrointestinal symptoms in bulimia nervosa: effects of treatment. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 88-92.
157. Kiss A, Bergmann H, Abatzi Th-A, Schneider C, Wiesnagrotzki S, Hobart J, Steiner-Mittelbach G, Gaupmann G, Kugi A, Stacher-Janotta G, Steiringer H, Stacher G. Oesophageal and gastric motor activity in patients with bulimia nervosa. *Gut* 1990; 31: 259-65.
158. Hutson WR, Wald A. Gastric emptying in patients with bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 41-6.
159. Thumshirn M, Camilleri M, Hanson RB, Williams DE, Schei AJ, Kammer PP. Gastric mechanosensory and lower esophageal sphincter function in rumination syndrome. *Am J Physiol* 1998; 275: G314-G321.
160. Malcolm A, Thumshirn MB, Camilleri M, Williams DE. Rumination syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 646-52.
161. Pasricha PJ, Schuster MM, Saudek CD, Wand G, Ravich WJ. Cyclic vomiting: association with multiple homeostatic abnormalities and response to ketorolac. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2228-32.
162. Prakash C, Clouse RE. Cyclic vomiting syndrome in adults: clinical features and response to tricyclic antidepressants. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2855-60.

163. Abell TL, Kim CH, Malagelada J-R. Idiopathic cyclic nausea and vomiting—a disorder of gastrointestinal motility? *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1169-75.
164. Boles RG, Williams JC. Mitochondrial disease and cyclic vomiting syndrome. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 103S-107S.
165. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada J-R, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. In: Drossman DA (ed.). Rome II: the functional disorders. Degnon Associates, McLean, VA, 2000.
166. Moore JG, Christian PE, Coleman RE. Gastric emptying of varying meal weight and composition in man. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 16-22.
167. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gas-trointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3374-82.
168. Miller G, Palmer KR, Smith B, Ferrington C, Merrick MV. Smoking delays gastric emptying of solids. *Gut* 1989; 30: 50-3.
169. Petiakos IE, Vrachassotakis N, Sciacca V, Vassilakis SI, Chalki-adakis G. Hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of solid phase gastric emptying in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 396-403.
170. Muth ER, Jakerst M, Stern RM, Koch KL. Effects of dimenhydrinate on gastric tachyarrhythmia and symptoms of vection-in-duced motion sickness. *Aviat Space Environ Med* 1995; 66: 1041-5.
171. Talley NJ. Diabetic gastropathy and prokinetics. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 264-71.
172. Veldhuyzen van Zanten SJO, Cleary C, Talley NJ, Peterson TC, Nyren O, Bradley LA, Verlinden M, Tytgat GN. Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 660-73.
173. Dobrilla G, Comberlato M, Steele A, Vallaperta P. Drug treatment of functional dyspepsia—a metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 169-77.
174. Finney JS, Kinnersley N, Hughes M, O'Bryan-Tear CG, Lothian V. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 312-20.
175. Veldhuyzen van Zanen SJOV, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (non ulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 689-96.
176. Soo S, Deeks JJ, Delaney BC, Moayyedi P, Innes M, Forman D. A systematic review of pharmacological therapies in non-ulcer dyspepsia (abstr). *Gastroenterology* 2000; 118: A440.
177. Longstreth GF, Malagelada J-R, Kelly KA. Metoclopramide stimulation of gastric motility and emptying in diabetic gastroparesis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 195-6.
178. Clarke DE, Craig DA, Fozard JR. The 5-HT₄ receptor: naughty, but nice. *TIPS* 1989; 10: 385-90.
179. Brownlee M, Kroopf SS. Metoclopramide for gastroparesis dia-beticorum. *N Engl J Med* 1974; 291: 1257-8.
180. Longstreth GF, Malagelada J-R, Kelly KA. Metoclopramide stimulation of gastric motility and emptying in diabetic gastroparesis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 195-6.
181. Perkel MS, Moore C, Hersh T, Davidson ED. Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 662-6.
182. Snape WJ, Battle WM, Schwartz SS, Braunstein SN, Goldstein HA, Alavi A. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1982; 96: 444-6.
183. McCallum RW, Ricci DA, Rakatansky H, Behar J, Rhodes JB, Salen G, Daren J, Ippoliti A, Olsen HS, Falchuk K, Hersh T. A multicenter placebo-controlled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1983; 6: 463-7.
184. Loo FD, Palmer DW, Soergel KH, Kalbfleisch JH, Wood CM. Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1984; 86: 485-94.
185. Ricci DA, Saltzman MB, Meyer C, Callachan C, McCallum RW. Effect of metoclopramide in diabetic gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 25-32.
186. Erbas T, Varoglu E, Erbas B, Tastekin G, Akalin S. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1993; 16: 1511-14.
187. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1230-4.
188. Lata PF, Pigarelli DL. Chronic metoclopramide therapy for diabetic gastroparesis. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 122-6.
189. Schade RR, Dugas MC, Lhotsky DM, Gavaler JS, van Thiel DH. Effect of metoclopramide on gastric liquid emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 10-15.
190. Trapnell BC, Mavko LE, Birkovich LM, Falko JM. Metoclopramide suppositories in the treatment of diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2278-9.
191. Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1469-75.
192. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2486-92.
193. Peeters TL. Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 1993; 105: 1886-99.
194. Feighner SD, Tan CP, McKee KK, Palyha OC, Hreniuk DL, Pong SS, Austin CP, Figueroa D, MacNeil D, Cascieri MA, Nargund R, Bakshi R, Abramovitz M, Stocco R, Kargman S, O'Neill G, Van Der Ploeg LH, Evans J, Patchett AA, Smith RG, Howard AD. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science* 1999; 284: 2184-8.
195. Parkman HP, Pagano AP, Vozzelli M, Ryan JP. Gastrokinetic effects of erythromycin: myogenic and neurogenic mechanisms of action in the rabbit stomach. *Am J Physiol* 1995; 269: G418-G426.
196. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, De Roo M, Muls E, Bouillon R. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med* 1990; 322: 1028-31.
197. Dull JS, Raufman J-P, Zakai MD, Strashun A, Straus EW. Successful treatment of gastroparesis with erythromycin in a patient with progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1990; 89: 528-30.
198. Mozwech H, Pavel D, Pitrak D, Orellana P, Schlesinger PK, Layden TJ. Erythromycin stearate as prokinetic agent in postvagotomy gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 902-5.
199. Klutman NE, Eisenach JB. Erythromycin therapy for gastroparesis. *South Med J* 1992; 85: 524-7.
200. Erbas T, Varoglu E, Erbas B, Tastekin G, Akalin S. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1993; 16: 1511-14.
201. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 203-7.
202. Ramirez B, Eaker EY, Drane WE, Hocking MP, Sninsky CA. Erythromycin enhances gastric emptying in patients with gastroparesis after vagotomy and antrectomy. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2295-300.
203. Samson M, Jebbink RJA, Akkermans LMA, Bravenboer B, van-Berge-Henegouwen GP, Smout AJPM. Effects of oral erythromycin-cinon fasting and postprandial antroduodenal motility in patients with type 1 diabetes, measured with an ambulatory manometric technique. *Diabetes Care* 1997; 20: 129-34.
204. Talley NJ, Verlinden M, Geenen DJ, Hogan RB, Riff D, McCallum RW, Mack RJ. Effects of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2001; 49: 395-401.
205. Camilleri M. The current role of erythromycin in the clinical management of gastric emptying disorders. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 169-71.
206. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 259-63.

207. Ehrenpreis ED, Zaitman D, Nellans H. Which form of erythromycin should be used to treat gastroparesis? A pharmacologic analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 373-6.
208. DiBaise JK, Quigley EMM. Efficacy of prolonged administration of intravenous erythromycin in an ambulatory setting as treatment of severe gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 131-4.
209. Talley NJ, Verlinden M, Snape W, Beker JA, Ducrotte P, Dettmer A, Brinkkodd H, Eaker E, Ohning G, Miner PB, Mathias JR, Fumagalli I, Stassen J, Mack RJ. Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1653-61.
210. Nagler J, Miskovitz P. Clinical evaluation of domperidone in the treatment of chronic postprandial idiopathic upper gastrointestinal distress. *Am J Gastroenterol* 1981; 76: 495-9.
211. Watts GF, Armitage M, Sinclair J, Hill JD. Treatment of diabetic gastroparesis with oral domperidone. *Diabetic Med* 1985; 2: 491-2.
212. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJC. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1-9.
213. Champion MC, Gulenchyn K, O'Leary T, Irvine P, Edwards A. Domperidone (motilium) improves symptoms and solid phase gastric emptying in diabetic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 975-80.
214. Davis RH, Clench MH, Mathias JR. Effects of domperidone in patients with chronic unexplained upper gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1505-11.
215. Soykan I, Sarosiek I, McCallum RW. The effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms, gastric emptying, and quality of life in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 976-80.
216. Silvers D, Kipnes M, Broadstone V, Patterson D, Quigley EMM, R-Callum R, Leidy NK, Farup C, Liu Y, Joslyn A. Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability, and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial. *Clin Ther* 1998; 20: 438-53.
217. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1230-4.
218. Dumitrascu DL, Weinbeck M. Domperidone versus metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 316-17.
219. Jones MP. Access options for withdrawn motility-modifying agents. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2184-8.
220. Di Stefano M, Vos R, Janssens J, Tack JF. Effect of tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, on interdigestive and postprandial gastrointestinal motility in healthy volunteers (abstr). *Gastroenterology* 2003; 124: A163.
221. Degen L, Matzinger D, Merz M, Appel-Dingemanse S, Osborne S, Luchinger S, Bertold R, Maecke H, Beglinger C. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1745-51.
222. Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, McKinzie S, Thomforde G. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 463-8.
223. Tougas G, Chen Y, Luo D, Salter J, D'Elia T, Earnest DL. Tegaserod improves gastric emptying in patients with gastroparesis and dyspeptic symptoms (abstr). *Gastroenterology* 2003; 124: A54-468.
224. Tack J, Delia T, Ligozio G, Sue S, Lefkowitz M, Vandeplasse L. A phase II trial with tegaserod in functional dyspepsia patients with normal gastric emptying (abstr). *Gastroenterology* 2002; 120: A20-468.
225. Rabine JC, Barnett JL. Management of the patient with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 11-18.
226. Kishibayashi N, Karasawa A. Effects of KW-5092 on antroduodenal coordination and gastric emptying in guinea pigs. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 1045-50.
227. Braidia D, Virag W, Ottonello F, Sala M. Excitatory and inhibitory effects of second-generation cholinesterase inhibitors on rat gastrointestinal transit. *Pharmacol Res* 2000; 41: 671-7.
228. Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, Okuda S. Effect of treatment with cisapride alone or in combination with domperidone on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment Pharm Ther* 1992; 6: 221-8.
229. Clouse RE. Antidepressants for functional gastrointestinal syndromes. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2352-63.
230. Prakash C, Lustman PJ, Freedland KE, Clouse RE. Tricyclic antidepressants for functional nausea and vomiting: clinical outcome in 37 patients. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1951-6.
231. Loldrup D, Langemark M, Hansen HJ, Olesen J, Beck P. Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome: a placebo controlled study. *Psychopharmacology* 1989; 99: 1-7.
232. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 160-5.
233. Sawhney MS, Prakash C, Lustman PJ, Clouse RE. Tricyclic antidepressants for persistent or recurrent vomiting in diabetic patients (abstr). *Gastroenterology* 2001; 120: A243.
234. Abouezzi ZE, Melvin WS, Ellison EC, Schirmer WJ. Functional and symptomatic improvement in patients with diabetic gastroparesis following pyloroplasty (abstr). *Gastroenterology* 1998; 114: A1374.
235. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kallo AN. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med* 1995; 332: 775-8.
236. Sharma VK, Glassman SB, Howden CW, Vasudeva R. Pyloric intrasphincteric botulinum toxin (Botox) improved symptoms and gastric emptying in a patient with diabetic gastroparesis (abstr). *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 456.
237. Lacy BE, Schettler-Duncan VA, Crowell MD. The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin (abstr). *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2455-6.
238. Muddasani P, Ismail-Beigi F. Diabetic gastroparesis a possible new indication for botulinum toxin ingestion (abstr). *Am J Gastroenterol* 2001; 97: S255.
239. Ezzeddine D, Jit R, Katz N, Gopalswamy N, Bhutani MS. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 920-3.
240. Lacy BE, Zayat EN, Crowell MD, Schuster MM. Botulinum toxin for the treatment of gastroparesis: a preliminary report. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1548-52.
241. Miller LS, Szych GA, Kantor SB, Bromer MQ, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Treatment of idiopathic gastroparesis with injection of botulinum toxin into the pyloric sphincter muscle. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1653-60.
242. Arts J, Van Gool S, Caenepeel P, Janssens J, Tack. Effect of intrapyloric injection of botulinum toxin on gastric emptying and meal-related symptoms in gastroparesis (abstr). *Gastroenterology* 2003; 124: A53.
243. Familoni BO, Abell TL, Voeller G, Samem A, Gaber O. Electrical stimulation at a frequency higher than basal rate in human stomach. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 885-91.
244. McCallum RW, Chen JDZ, Lin Z, Schirmer BD, Williams RD, Ross RA. Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis. *Gastroenterology* 1998; 114: 456-61.
245. Forster J, Sarosiek I, Delcore R, Lin Z, Raju GS, McCallum RW. Gastric pacing is a new surgical treatment for gastroparesis. *Am J Surg* 2001; 182: 676-81.
246. Sobrino MA, Patterson DJ, Thirlby RC. Health-related quality of life with gastric electrical stimulation for gastroparesis (abstr). *Am J Gastroenterol* 2002; 97: S57.

247. Skole KS, Panganamamula KV, Bromer MQ, Thomas P, Meilahn JE, Fisher RS, Parkman HP. Efficacy of gastric electrical stimulation for gastroparesis refractory to medical therapy: a single center experience (abstr). *Am J Gastroenterol* 2002; 97: S48.
248. Abell TL, Van Cutsem E, Abrahamsson H, Huizinga JD, Konturek JW, Galmiche JP, Voeller G, Filez L, Everts B, Waterfall WE, Domschke W, Bruley des Varannes S, Familoni BO, Bourgeois IM, Janssens J, Tougas G. Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis. *Digestion* 2002; 66: 204-12.
249. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, LeBlanc I, Lindberg G, Konturek J, Nowak T, Quigley EMM, Tougas G, Starkebaum W. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003; 125: 421-8.
250. Abell T, Lou J, Tabbaa M, Batista O, Malinowski S, Al-Juburi A. Gastric electric stimulation for gastroparesis improves nutritional parameters at short, intermediate, and long-term follow-up. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 277-81.
251. Jones MP, Ebert CC, Murayama K. Enterra for gastroparesis (letter). *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2578.
252. Mintchev MP, Sanmiguel CP, Amaris M, Bowes KL. Microprocessor-controlled movement of solid gastric content using sequential neural electrical stimulation. *Gastroenterology* 2000; 118: 258-63.
253. Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2122-9.
254. Kim CH, Nelson DK. Venting percutaneous gastrostomy in the treatment of refractory idiopathic gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 67-70.
255. Fontana RJ, Barnett JL. Jejunostomy tube placement in refractory diabetic gastroparesis: a retrospective review. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2174-8.
256. Jacober SJ, Narayan A, Stroedel WE, Vinik AI. Jejunostomy feeding in the management of gastroparesis diabetorum. *Diabetes Care* 1986; 9: 217-19.
257. Hotokezaka M, Adams RB, Miller AD, McCallum RW, Schirmer BD. Laparoscopic percutaneous jejunostomy for long term enteral access. *Surg Endosc* 1996; 10: 1008-11.
258. Watkins PJ, Buxton-Thomas MS, Howard ER. Long-term outcome after gastrectomy for intractable diabetic gastroparesis. *Diabetic Med* 2003; 20: 58-63.
259. Karlstrom L, Kelly KA. Roux-Y gastrectomy for chronic gastric atony. *Am J Surg* 1989; 157: 44-9.
260. McCallum RW, Polepalle SC, Schirmer B. Completion gastrectomy for refractory gastroparesis following surgery for peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1556-61.
261. Eckhauser RE, Conrad M, Knol JA, Mulholland MW, Colletti LM. Safety and long-term durability of completion gastrectomy in 81 patients with postsurgical gastroparesis syndrome. *Am Surg* 1998; 64: 711-17.
262. Forstner-Barthell AW, Murr MM, Nitecki S, Camilleri M, Pranthier CM, Kelly KA, Sarr MG. Near-total completion gastrectomy for severe postvagotomy gastric stasis. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 15-21.
263. Murat A, Pouliquen B, Cantarovich D, Lucas B, Bizais Y, Vecchierini MF, Charbonnel B, Galmiche JP, Soullou JP. Gastric emptying improvement after simultaneous segmental pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 855.
264. Kennedy WR, Navarro X, Goetz RC, Sutherland DER, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1031-7.
265. Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwig MS, El Gebely S, Gaber AO. Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation* 1994; 57: 816-22.
266. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, Savarino V. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 561-9.
267. Schwizer W, Borovicka J, Kunz P, Fraser R, Kreiss C, D'Amato M, Crelier G, Boesiger P, Fried M. Role of cholecystokinin in the regulation of liquid gastric emptying and gastric motility in humans: studies with the CCK antagonist loxiglumide. *Gut* 1997; 41: 500-4.
268. Tack J, Coulie B, Andrioli A, Janssens J. Influence of sumatriptan on gastric fundus tone and of the perception of gastric distension in man. *Gut* 2000; 46: 468-73.
269. Thumshirn M, Camilleri M, Cho M-G, Zinsmeister AR. Modulation of gastric sensory and motor functions by nitrenergic and alpha-2 adrenergic agents. *Gastroenterology* 1999; 116: 573-85.
270. Rosa-E-Silva L, Troncon LES, Oliveira RB, Iazigi N, Gallo L, Foss MC. Treatment of diabetic gastroparesis with oral clonidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 179-83.
271. Gullikson GW, Virina MA, Loeffler R, Erwin WD. Alpha-2-adrenergic model of gastroparesis. *Am J Physiol* 1991; 261: G426-G432.
272. Sarnelli G, Vos R, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of sildenafil on fasting and postprandial gastric tone in man (abstr). *Gastroenterology* 2001; 120: A285-A286.
273. de Rosalmeida MC, Saraiva LD, da Graca JR, Ivo BB, da Nobrega MV, Gondim FA, Rola FH, dos Santos AA. Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2064-8.
274. Rothstein RD, Alavi A, Reynolds JC. Electrogastrography in patients with gastroparesis and effect of long-term cisapride. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1518-24.
275. Pimentel M, Sam C, Lin HC. Indomethacin improves symptoms and electrogastrographic findings in patients with gastric dysrhythmias. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 422.
276. Gonlachanvit S, Chen YH, Hasler WL, Sun WM, Owyang C. Ginger reduces hyperglycemia-evoked gastric dysrhythmias in healthy humans: possible role of endogenous prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 1098-103.
277. Calvert EL, Hughton LA, Cooper P, Whorwell PJ. Hypnotherapy is effective in the long-term treatment of functional dyspepsia (abstr). *Gastroenterology* 2001; 120: A115.
278. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, Thompson D, Tomenson B, Bennett R, Muriarty K, Liston R. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2000; 119: 661-9.
279. Rashed H, Cutts T, Abell T, Cowings P, Toscano W, El-Gammal A, Adl D. Predictors of response to a behavioral treatment in patients with chronic gastric motility disorders. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1020-6.
280. Dundee JW, Ghaly RG, Bill KM, Chestnutt WN, Fitzpatrick KTJ, Lynas AGA. Effect of stimulation of the P6 antiemetic point on postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1989; 63: 612-18.
281. Shen J, Wenger N, Glaspy J, Hays RD, Albert PS, Choi C, Shekelle PG. Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis. *JAMA* 2000; 284: 2755-61.
282. De Aloysio D, Penacchioni P. Morning sickness control in early pregnancy by Neiguan point acupressure. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 852-4.
283. Ouyang H, Yin J, Wang Z, Pasricha PJ, Chen JDZ. Electroacupuncture accelerates gastric emptying in association with changes in vagal activity. *Am J Physiol* 2002; 282: G390-G396.
284. Lin X, Liang J, Ren J, Mu F, Zhang M, Chen JD. Electrical stimulation of acupuncture points enhances gastric myoelectrical activity in humans. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1527-30.
285. NIH Consensus Development Panel on Acupuncture. Acupuncture. *JAMA* 1998; 280: 1518-24.