



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Estómago

Gastroparesia

Octavio Gómez-Escudero

Coordinador de Gastroenterología del Hospital Ángeles
Puebla.

La gastroparesia (GP) se define como el retardo del vaciamiento gástrico después de una prueba de alimento estándar, en ausencia de obstrucción mecánica del tracto de salida.¹ Su prevalencia ha permanecido estable, aunque la tasa de hospitalización, consultas y visitas a sala de emergencia ha aumentado.²

■ Etiología y cuadro clínico

Nueve de cada 10 pacientes con GP tienen diabetes mellitus, formas posquirúrgicas o idiopáticas.³ Otras causas menos comunes son infecciones, enfermedades de tejido conectivo e isquemia. Los síntomas más frecuentes son saciedad temprana, náusea, vómito, plenitud posprandial y distensión abdominal. En fecha reciente se ha descrito que 92.7% de los pacientes tiene fatiga, tanto en GP diabética (94.9%) como idiopática (91.8%). La gravedad de la fatiga se relaciona con menor calidad de vida, mayor depresión, menor hemoglobina y no se modifica con procinéticos.⁴ Un trabajo comparó síntomas en un grupo de pacientes con GP posinfecciosa (GPI) y no infecciosa. Los pacientes con GP infecciosa fueron más jóvenes ($p = 0.01$), tuvieron menor retención gástrica ($p = 0.03$) y menor plenitud posprandial que el grupo no infeccioso ($p = 0.02$).⁵

■ Diagnóstico diferencial

Varias enfermedades con síntomas similares deben considerarse en el diagnóstico diferencial de GP e incluyen las siguientes:

1. Dispepsia tipo dismotilidad o síndrome de malestar posprandial: trastorno funcional gástrico con el cual comparte trastornos de acomodación en el fondo gástrico y que puede responder a los procinéticos.

2. Síndrome de vómito cíclico: se caracteriza por periodos intermitentes de vómito repetitivo y dolor epigástrico. Se relaciona con migraña, disautonomías, consumo de marihuana, café, infecciones y trastornos neurológicos. El vómito puede causar hipopotasemia y deshidratación, y requiere con frecuencia analgésicos y antieméticos. No existe evidencia de obstrucción ni correlación entre síntomas y trastornos del vaciamiento gástrico.⁶

3. Síndrome de rumiación: regurgitación repetida de contenido gástrico minutos después de una comida, en episodios de una a dos horas. No se vincula con náusea o arqueo y el paciente reconoce y disfruta el sabor del alimento al regurgitarlo.⁷ El tratamiento consiste en instruir al paciente en respirar usando los músculos abdominales en lugar del tórax, lo cual evita que se contraiga la pared abdominal y evita el episodio de rumiación.⁸

4. Efecto secundario de medicamentos: incluye anticolinérgicos, antiinflamatorios no esteroideos, opioides y análogos de GLT-1 (exenatida) usados en diabéticos. La desvenlafaxina se ha relacionado con retardo del vaciamiento gástrico en estudios animales.⁹

5. Obstrucción al tracto de salida gástrico de cualquier causa: se origina por lesiones prepilóricas, duodenales o compresiones extrínsecas.

En un trabajo reciente en 125 pacientes hispanos se describieron las causas más comunes de

Correspondencia: Hospital Ángeles Puebla, Avenida Kepler 214, consultorio 410, Col. Reserva Territorial Atlxycayotl, C.P. 72810. Tel. (222) 3038328.
Correo electrónico: octavio_gomezmd@yahoo.com.mx

náusea y vómito: GP diabética (20%), GP idiopática (17%), síndrome de vaciamiento rápido (17%), vómito cíclico (17%) y síndrome de rumiación (1.6%).¹⁰

■ Patogenia

Se han descrito múltiples mecanismos fisiopatológicos como génesis de GP. En los diabéticos, la hiperglucemia induce taquigastrias, pérdida de las células intersticiales de Cajal, hipomotilidad antral, disritmias gástricas e hipertonía pilórica. Durante la pasada DDW, dos estudios describieron la presencia de ondas de propagación circunferenciales relacionadas con diversas anormalidades de conducción, como bloqueos incompletos, bloqueos con escape, fibrilación y marcapasos ectópicos.¹¹ Estas ondas pueden observarse mejor en mapas espaciotemporales de alta resolución, ya que ocurren en tres dimensiones, por lo que pueden no visualizarse en los estudios electrofisiológicos convencionales.¹²

■ Pruebas diagnósticas

Se han descrito diversos valores del gammagrama de vaciamiento gástrico (GG) para diagnosticar GP: más de 90% de retención de alimento a 1 h, más de 60% de retención a 2 h, más de 30% de retención a 3 h y más de 10% de retención a 4 h. Algunos laboratorios notifican el tiempo promedio de vaciamiento de 50% del alimento (T50) o 90% (T90), aunque éste es un resultado estimado que a menudo es inexacto. La sensibilidad (S) de esta prueba se ha cuestionado. Algunos estudios han demostrado una correlación entre el vaciamiento de líquidos con sólidos,¹³ una correlación entre vaciamiento de sólidos y la saciedad temprana, pero una pobre correlación entre retención de sólidos y náusea.¹⁴ Estos resultados se han extrapolado a la GP diabética, en los cuales el vaciamiento retardado predice morbilidad, número y días de hospitalización, número de consultas externas y urgencias, y mortalidad.¹⁵ Durante la pasada DDW varios estudios valoraron la utilidad y variaciones de esta prueba. Un trabajo señaló que la S de los resultados a 1, 2 y 3 h en comparación con 4 h como estándar de oro fue: 26%, 59% y 81%, y la especificidad (E) de 97%, 95% y 95%, respectivamente, con correlaciones similares. Los autores concluyeron que el vaciamiento a 4 h fue la anormalidad más común,

pero hasta 9% de los pacientes con GP puede diagnosticarse con pruebas más cortas.¹⁶ Otro trabajo evaluó la utilidad del GG con líquidos en pacientes con enfermedades de tejido conectivo y encontró que hasta 47.6% de los pacientes con GP relacionada con enfermedades de la colágena puede no detectarse si sólo se realiza un GG a sólidos.¹⁷ Otro estudio comparó los síntomas de GP con la distribución proximal, distal y total del alimento retenido durante un GG. La gravedad de la náusea se correlacionó positivamente con retención proximal a 1 h ($r = 0.22$, $p = 0.04$), negativamente con retención distal, pero no con retención total. La gravedad del vómito se correlacionó negativamente con retención distal. La saciedad a 1 h se correlacionó negativamente con retención distal. La retención proximal se correlacionó con la retención total ($r = 0.54$, $p < 0.001$), y la retención distal se correlacionó negativamente con la proximal.¹⁸ Otro estudio evaluó las diferencias en síntomas entre pacientes con retención gástrica grave y aquéllos con náusea y vómito con vaciamiento gástrico normal; se encontró que los sujetos con vaciamiento anormal tuvieron una gravedad mayor de síntomas y una menor calidad de vida.¹⁹ Otro estudio similar, que comparó a pacientes con GP diabética e idiopática, no encontró en el análisis multivariado alguna variable clínica independiente que pudiera predecir un GG anormal.²⁰ Por último, un estudio retrospectivo comparó la S y E de la presencia de alimentos retenidos en el estómago durante una endoscopia (EGD) con los hallazgos del GG. La S de los hallazgos endoscópicos fue de 27% y la E de 83%, el VPP de 57% y el VPN de 60%.²¹ Un problema con este estudio es que no se definió el momento de la EGD en relación con los alimentos ni con el GG.

Las pruebas de aliento son estudios que miden en forma indirecta el vaciamiento de sólidos y líquidos mediante la medición de metabolitos excretados en el aliento después de una comida marcada con C¹³ a los 45, 90, 120, 150 y 180 min. La prueba tiene mucha variabilidad y puede subestimar las tasas de vaciamiento gástrico por dilución de los marcadores.²² Un estudio reciente comparó los resultados de la prueba de aliento con el GG y encontró una correlación de 0.73, pero el estudio no incluyó pacientes con GP.²³

La cápsula inteligente o Smart-Pill® consiste en una cápsula que se deglute durante una comida estándar y durante el periodo posprandial emite

mediciones del pH y presión intraluminal a un dispositivo mediante telemetría. En sujetos sanos, la cápsula avanza al duodeno después de un lapso de 5 h. Estudios preliminares han correlacionado el vaciamiento de la cápsula con 90% del GG con alimentos sólidos. Dos estudios recientes compararon la cápsula contra el GG. En el primero, 45 pacientes diagnosticados con GP por GG se sometieron al estudio con cápsula. Ningún síntoma de GP se correlacionó con un estudio anormal (vaciamiento > 5 h).²⁴ En el segundo se realizaron ambos estudios en forma simultánea en 61 sujetos sanos y 87 con GP y se observó una pobre correlación entre ambos; sólo coincidieron en el tiempo total de vaciamiento y el T90.²⁵

■ Tratamiento

Las modalidades terapéuticas actuales para GP incluyen modificaciones dietéticas, procinéticos solos o en combinación, terapia sintomática con antieméticos o analgésicos, antidepresivos y agonistas 5-HT₄, inyección intrapilórica de toxina botulínica, estimulación gástrica eléctrica y cirugía.

Las tres medidas que han demostrado mejorar la náusea, el vómito, y los problemas nutricionales en GP son: a) dieta molida o en papillas, b) disminución del contenido de grasa a 15-16 g/día y c) reducción de la fibra insoluble de la dieta.¹ Las gastrostomías con avance yeyunal se vinculan con recurrencia y retorno de la sonda hacia el estómago, por lo que son preferibles las yeyunostomías y sólo en casos refractarios el uso de nutrición parenteral.²⁶

La metoclopramida reduce en forma significativa la náusea y plenitud posprandial, así como el vaciamiento gástrico medio (GG) en pacientes con GP diabética.²⁷ Sin embargo al menos 30% de los pacientes que usan metoclopramida experimenta efectos secundarios como somnolencia (55%), acatisia (35%)²⁸ y discinesia tardía (menos de 1%).²⁹ Un trabajo evaluó los factores clínicos, demográficos y farmacológicos y su nexo con la respuesta clínica y los efectos secundarios. Se incluyó a 100 pacientes con GP y se tomaron muestras salivales para pruebas genéticas. La dosis promedio diaria fue de 33 ± 16 mg/día. Se observó mejoría sintomática en 53% de los pacientes. Los factores relacionados con la respuesta fueron: edad mayor (48 vs 38, $p = 0.001$), IMC mayor (28 vs 25, $p = 0.016$) y polimorfismos en los genes KCNH2

($p = 0.02$) y ADRAID ($p = 0.03$). Se observaron efectos secundarios en 63% de los sujetos, que fueron más comunes en mujeres (83% vs 64%, $p = 0.03$), no diabéticos (77% vs 47%, $p = 0.004$) y aquéllos con vaciamiento gástrico normal (41% vs 17%, $p = 0.015$), así como polimorfismos en CYP2D6 ($p = 0.04$) y gen HTR4 para el receptor de serotonina ($p = 0.026$).²⁸ Se recomienda usar la menor dosis efectiva y formulaciones líquidas.

La eritromicina intravenosa activa los receptores de motilina en neuronas colinérgicas y musculares. Es eficaz en GP diabética e idiopática. La dosis recomendada es de 3 mg/kg IV c/8 h y la efectividad baja después de cuatro semanas.³⁰

La domperidona es otro antagonista periférico de la dopamina. En un estudio con 18 pacientes con GP no diabética se administraron 10 mg cuatro veces al día después de un GG anormal. Se realizó otro GG a los tres meses de tratamiento. La domperidona mejoró en forma significativa el vaciamiento gástrico posterior al tratamiento a 30, 90 y 150 min (19%, 41% y 70%; $p = 0.02$, 0.006 y 0.05). Se observaron efectos secundarios en 33% de los individuos; los más comunes fueron cefalea y palpitaciones.³¹ Los predictores de mejoría fueron edad y polimorfismos en el gen transportador ABCB1, canal de potasio KCNH2 y alfa-1-ADRA16.³²

Varios procinéticos de reciente introducción se han evaluado en la GP, entre ellos análogos de motilina y ghrelina y un péptido gástrico que promueve la motilidad antropilórica.³³ El mitemcinal ha demostrado su superioridad sobre el placebo, a dosis de 1.2, 2.5, 5 y 10 mg bid. El RM-131 mejoró el vaciamiento gástrico en un modelo de íleo inducido por morfina.³⁴ La acotiamida (Z-338) ha demostrado su utilidad en la dispepsia funcional, pero no se ha evaluado en la GP.³⁵ El TZP-102 se encuentra en fase 2, con dosis óptima de 20 mg y mejoría significativa sobre el placebo en la náusea, saciedad, plenitud, distensión y dolor ($p < 0.001$ en todas).³⁶ Un análogo de motilina (GSK962010) también demostró mejorar en forma significativa el vaciamiento gástrico a dosis única (125 mg) en un estudio de fase 2 doble ciego y controlado con placebo.³⁷

La inyección circunferencial de 200 U de toxina botulínica (Botox) en el esfínter pilórico se ha relacionado con disminución de su presión medida por manometría. En un estudio pequeño, la reducción significativa de la presión pilórica luego de la inyección de Botox comparada con la basal predijo mejoría clínica en seis pacientes con GP.³⁸

La estimulación gástrica eléctrica (EGE) mediante el dispositivo Enterra® utiliza pulsos eléctricos para estimular la motilidad astral.³⁹ En un trabajo reciente, el grupo con GP diabética tuvo una relación estadísticamente significativa entre mejoría clínica y porcentaje de reducción en la retención gástrica medida por GG.⁴⁰ Los síntomas con mayor grado de mejoría fueron náusea y vómito (80%) y la mejor respuesta ocurrió en personas que no habían usado previamente opiáceos.⁴¹ En un estudio con seguimiento a cinco años, 12 de 22 pacientes mostraron mejoría global en el análisis de intención a tratar. Se observó una mejoría significativa en la escala de síntomas en comparación con la basal en náusea ($p = 0.04$), vómito ($p = 0.01$), saciedad ($p = 0.01$), distensión ($p = 0.03$) y dolor ($p = 0.04$). No se identificaron variables demográficas relacionadas con mejoría a largo plazo.⁴² Sin embargo, otro estudio que demostró mejoría significativa en vómito a seis semanas no mostró mejoría significativa entre periodos de encendido y apagado del Enterra® durante el periodo doble ciego, por lo que se ha discutido si esta mejoría es en realidad efecto placebo.⁴³

■ Complicaciones y pronóstico

Hasta 44% de los pacientes con GP puede tener sobrepoblación bacteriana intestinal.⁴⁴ El desarrollo de GP en la diabetes es un marcador de enfermedad avanzada, con mortalidad de 24% a nueve años del diagnóstico.⁴⁵

Referencias

- Camilleri M, Bielefeldt K. Gastroparesis and other motility disorders. AGA Spring Postgraduate Course Syllabus, Chicago 2011;551-70.
- Jung HK, Choung RS, Lockl GR 3rd, et al. The incidence, prevalence and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009;136:1225-33.
- Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, et al. **Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis.** *Dig Dis Sci* 1998;43:2398-2404.
- Cherian D, Parkman HP. Fatigue: an important symptom in patients with gastroparesis. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1):1163-4.
- Hasler WL, May KP, Wilson L, et al. Post-infectious gastroparesis: differences in baseline clinical characteristics and evolution of symptoms and disease severity after 48 weeks versus patients without infectious prodromes. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1066.
- Abell TL, Adams KA, Boles RG, et al. Cyclic vomiting syndrome in adults. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20:269-84.
- O'Brien MD, Bruce BK, Camilleri M. The rumination syndrome: clinical features rather than manometric diagnosis. *Gastroenterology* 1995;108:1024-29.
- Wagaman JR, Williams DE, Camilleri M. Behavioral intervention for the treatment of rumination. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;596-8.
- Song J, Yin J, Sallam H, Chen J. Effects of desvenlafaxine on gastric emptying of solids and intestinal transit in dogs. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A1169.
- Zamora AC, Pattahan M, Alvarez A, et al. What are the most common etiologies of nausea and vomiting in a predominantly hispanic population? *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A1166.
- O'Grady G, Angeli TR, Cheng LK, et al. Emergence of circumferential slow wave propagation during gastric dysrhythmias in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A1064.
- O'Grady G, Angeli TR, Cheng LK, et al. Aberrant initiation and conduction of slow wave activity in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1065.
- Sachdeva P, Malhotra N, Pathikonda M, et al. Gastric emptying of solids and liquids for evaluation for gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1138-46.
- Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995-2004. *Am J Gastroenterol* 2008;103:313-22.
- Hyett B, Martinez FJ, Gill BM, Mehra S, et al. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. *Gastroenterology* 2009; 137: 445-52.
- Reddymasu S, Yadav S, Roeser K, et al. Identifying delayed gastric emptying at different time points during gastric emptying increases the diagnostic yield for diagnosing gastroparesis. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1164.
- Rolshud D, Dunbar KB, Ziessman HA, et al. **Liquid gastric emptying scintigraphy increases diagnostic yield in detecting abnormal gastric motility in patients with connective tissue disorders.** *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1162.
- Pathikonda M, Kantor S, Fisher RS, et al. Regional analysis of gastric emptying scintigraphy provides better correlation of dyspeptic symptoms with abnormal gastric emptying. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): S1: A-26.
- Nguyen LAB, Wang J, Wilson L, et al. **Clinical significance of severe gastric retention in patients with gastroparesis.** *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A1167.
- Singh M, Roeser K, Yadav S, et al. Can gastrointestinal clinical presentation predict gastroparesis: results from a tertiary referral center. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1168.
- Lee GH, Welch JB, Shukla MK, Shabot M. Sensitivity and specificity of retained food during esophagogastroduodenoscopy in the diagnosis of delayed gastric emptying. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1164.
- Kuyumcu S, Steingotter A, Treier R, et al. **Effect of gastric secretion on measurement of liquid gastric emptying by ¹⁴C-acetate breath test in humans – A combined magnetic resonance imaging (MRI) and ¹⁴C breath test study.** *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1168.
- Dickman R, Zilper T, Steinmetz A, et al. Comparison of continuous breath test (CBT) versus gastric scintigraphy (GS) for gastric emptying rate (GER) measurement in healthy and dyspeptic subjects. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): S1:A-1170.
- Hasler WL, Kuo B, K Gudleski GD, et al. Relation of wireless motility capsule gastric emptying times and gastrointestinal pressure parameters to symptom reports in gastroparesis: the search for a motor cause of symptoms. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-116.
- Brun M, Wilding GE, Surjanhata B, Kuo B. Performance characteristics of gastric emptying test: variability of gastric emptying results by two different technologies – gastric emptying scintigraphy (GES) and wireless motility capsule (WMC) in healthy and gastroparetics. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1164.
- Kim CH, Nelson DK. Venting percutaneous gastrostomy in the treatment of refractory idiopathic gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 1998;47:67-70.
- McCallum RW, Ricci DA, Rakatansky H, et al. A multicenter placebo-controlled trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1983;6:463-7.
- Parkman HP, Jacobs M, Pathikonda M, et al. Clinical, demographic, and pharmacogenetic associations with the clinical response and side effects to metoclopramide. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-26.
- Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Alim Pharmacol Ther* 2010; 31:11-19.
- 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.
- Molina E, Vance S, Barkin J. Domperidone is an effective and tolerable therapy for patients with non-diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1174.
- Parkman HP, Jacobs MR, Mishra A, et al. Domperidone treatment for gastroparesis: demographic and pharmacogenetic characterization of clinical efficacy and side-effects. *Dig Dis Sci* 2011;56:115-24.
- Cassilly D, Parkman HP. Ghrelin: mechanisms of action as a prokinetic agent. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A1162.
- Datta R, Soulard C, Teillot M, et al. RM-131: a potent gastroprokinetic agent. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-26.
- Matsueda K, Hongo M, Tack JF, et al. Efficacy of acotiamide (Z-338) in patients with postprandial distress syndrome or overlap of epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1165.
- McCallum R, Wo JM, Venuti RP, et al. TZP-102, ghrelin agonist phase 2 data: the improvement in symptoms of gastroparesis (nausea, early satiety, bloating and abdominal pain) significantly correlated with patient rating of overall treatment effect. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): A-1167.

37. Hellström PM, Tack JF, Stephens KE, et al. **A double-blind, randomized placebo-controlled phase II study of the pharmacodynamics, safety/tolerability, and pharmacokinetics of single doses of the motilin agonist GSK962040, in patients with type I diabetes mellitus (T1DM) and gastroparesis.** *Gastroenterology* 2011; 140(Suppl.1): A-1173.
38. Vegesna AL, Prabhu SP, Sampath AM, et al. **Pyloric pressure measurements in gastroparesis before and after botulinum toxin injection.** *Gastroenterology* 2011; 140(Suppl.1): A-1172.
39. Abell T, McCallum R, Hocking M, et al. **Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis.** *Gastroenterology* 2003;125:421-8.
40. Hou Q, Lin Z, Mayo MS, et al. **Symptom relief after gastric electric stimulation treatment (Enterra therapy) is related to percent change in gastric retention in diabetic but not post-surgical or idiopathic gastroparesis : a sensitivity analysis with logistic regression models.** *Gastroenterology* 2011; 140(Suppl.1): A-1065-6.
41. Rotundo A, Askari A, Pata F, et al. **Factors affecting patient outcome, following surgical insertion of gastric electrical stimulator for gastroparesis – 10 year experience in a single UK centre.** *Gastroenterology* 2011; 140(Suppl.1): A-1166-7.
42. Gourcerol G, Huet E, Vandaele NB, et al. **Long term efficacy of gastric electrical stimulation in intractable nausea and vomiting.** *Gastroenterology* 2011; 140(Suppl.1): A-1171.
43. McCallum RW, Snape W, Brody F, et al. **Gastric electrical stimulation with enteral therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:947-54.
44. Arevalo LF, Trimble AB, Hirsch J, Dworkin BM. **Small intestine bacterial overgrowth (SIBO) is common in patients with idiopathic gastroparesis.** *Gastroenterology* 2011; 140(Suppl.1): A-1171-2.
45. Kong MF, Horowitz M, Jones KL, et al. **Natural history of diabetic gastroparesis.** *Diabetes Care* 1999; 22: 503-7.