

Diagnóstico y tratamiento actual de la gastroparesia: una revisión sistemática de la literatura

Current diagnosis and treatment of gastroparesis: A systematic literature review

Viviana Mayor,^{1*}  Diego Aponte,²  Robin Prieto,³  Emmanuel Orjuela.⁴ 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Mayor V, Aponte D, Prieto R, Orjuela E. Diagnóstico y tratamiento actual de la gastroparesia: una revisión sistemática de la literatura. Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(4):471-484. <https://doi.org/10.22516/25007440.561>

¹ Médico internista y docente, Clínica Versalles, Universidad Javeriana. Cali, Colombia.

² Gastroenterología, Coordinador de área, Clínica Universitaria Colombia. Bogotá, Colombia.

³ Gastroenterólogo, Clínica Universitaria Colombia. Bogotá, Colombia.

⁴ Médico general, Universidad Javeriana. Clínica Versalles. Cali, Colombia.

*Correspondencia: Viviana Mayor.
vivimayor66@gmail.com

Fecha recibido: 07/05/20
Fecha aceptado: 16/09/20



Resumen

El vaciamiento gástrico normal refleja un esfuerzo coordinado entre diferentes regiones del estómago y el duodeno, y también una modulación extrínseca por parte del sistema nervioso central y factores del intestino distal. Los principales eventos relacionados con el vaciamiento gástrico normal incluyen el fondo de relajación para acomodar la comida, contracciones antrales para triturar partículas grandes de comida, contracción pilórica para permitir la liberación de comida del estómago y coordinación antropiloro duodenal de los fenómenos motores de relajación. La dismotilidad gástrica incluye el vaciamiento tardío del estómago (gastroparesia), vaciamiento gástrico acelerado (síndrome de *dumping*) y otras disfunciones motoras, como el deterioro del fondo de distensión, que se encuentra con mayor frecuencia en la dispepsia funcional. Los síntomas de la gastroparesia son inespecíficos y pueden simular otros trastornos estructurales.

Palabras clave

Vaciamiento gástrico, gastroparesia, dismotilidad gástrica.

Abstract

Normal gastric emptying reflects a coordinated effort between different regions of the stomach and the duodenum, and also an extrinsic modulation by the central nervous system and distal bowel factors. The main events related to normal gastric emptying include relaxation of the fundus to accommodate food, antral contractions to triturate large food particles, the opening of the pyloric sphincter to allow the release of food from the stomach, and antropiloro duodenal coordination for motor relaxation. Gastric dysmotility includes delayed emptying of the stomach (gastroparesis), accelerated gastric emptying (dumping syndrome), and other motor dysfunctions, e.g., deterioration of the distending fundus, most often found in functional dyspepsia. The symptoms of gastroparesis are nonspecific and may mimic other structural disorders.

Keywords

Gastric emptying, Gastroparesis, Gastric dysmotility.

INTRODUCCIÓN

El vaciamiento gástrico depende de la actividad coordinada entre diferentes áreas del estómago y del duodeno y está modulado de forma extrínseca por el sistema nervioso central (SNC) y por factores del intestino distal. La gastroparesia es un trastorno sintomático crónico, que consiste

en el retraso en el vaciamiento gástrico sin que exista obstrucción mecánica. Las principales causas son de etiología endocrina, neurológica y metabólica, y la principal entidad clínica es la gastroparesia diabética. Su sintomatología es variable y puede sobreponerse a otras patologías gastrointestinales; los pacientes aquejan náuseas, vómito, saciedad precoz, anorexia, pérdida de peso y dolor epigástrico (1).

A lo largo del tiempo se han propuesto diferentes técnicas diagnósticas y enfoques terapéuticos para esta entidad clínica, por lo que esta revisión sistemática pretende indagar la literatura actual de las diferentes opciones diagnósticas y los enfoques terapéuticos de la gastroparesia. Previo a la revisión se realiza un breve repaso de lo que se sabe hasta la fecha sobre gastroparesia, con énfasis en la etiología, la fisiopatología y las definiciones actuales. Con base en lo anterior se describen los hallazgos en la literatura con respecto a las técnicas radiológicas de contraste, la gammagrafía del vaciamiento gástrico, los medicamentos que afectan el vaciamiento gástrico, la prueba del aliento para gastroparesia, la electrogastrografía, la manometría antroduodenal, la ultrasonografía, la resonancia magnética y la tomografía computarizada por emisión de positrones. Adicionalmente, se describirá el tratamiento dietético, el tratamiento farmacológico (anti-5-hidroxitriptamina 3 [anti-5HT₃], anti-D₂, agonistas de los péptidos relacionados con el vaciamiento gástrico, antidepresivos y el uso de macrólidos), la estimulación eléctrica gástrica y los enfoques quirúrgicos.

¿QUÉ SE SABE SOBRE LA GASTROPARESIA?

Las principales causas son de origen endocrino, neurológico y metabólico; y ocurre especialmente en pacientes diabéticos, luego de cirugías que impliquen vagotomía, y también por causas idiopáticas (**Tabla 1**). Puede manifestarse por náuseas, vómito, saciedad precoz, anorexia, pérdida de peso y dolor epigástrico (1).

Las alteraciones fisiopatológicas se deben a (**Figura 1**):

1. Disminución de la acomodación del estómago causada por la pérdida de neuronas inhibitorias gástricas o daño del nervio vago.
2. Agotamiento de las células intersticiales de Cajal en la diabetes y las lesiones posteriores a la infección que dan lugar a arritmias (por ejemplo, taquigastria y marcapasos ectópicos, asociado con náuseas y vómitos).
3. Contracciones defectuosas del músculo liso debidas a una alteración de la función neuronal entérica.
4. Atrofia o fibrosis del músculo liso.
5. Alteración en la liberación de péptidos gastrointestinales (motilina, grelina y polipéptido pancreático, que facilitan la motilidad gástrica).
6. Disfunción del esfínter pilórico y el concepto de *espasmo pilórico* (2).

Los síntomas de gastroparesia son inespecíficos y pueden simular trastornos estructurales como la enfermedad ulceropéptica, obstrucción gástrica o intestinal parcial, cáncer gástrico y trastornos pancreatobiliares. Existe, así mismo, una superposición entre los síntomas de gastroparesia y dis-

Tabla 1. Causas reversibles de la gastroparesia

Factores etiológicos	Ejemplos
Farmacológicos	A. Medicamentos comúnmente prescritos: - Anticolinérgicos, IBP - Bloqueantes de los canales de calcio - Ciclosporina - Exenatida - Pramlintida - Litio - Octreotida B. Sustancias controladas: - Narcóticos
Mecánicos	Síndrome de la arteria mesentérica superior Síndrome del ligamento arqueado Síndrome del ligamento medio
Metabólicos	Neuromielitis óptica con autoanticuerpos contra acuaporina-4 (canales de agua astrocíticos)
Psiquiátricos	Anorexia nerviosa Bulimia nerviosa
Endocrinos	Hipotiroidismo Síndrome hipoadrenal Diabetes <i>mellitus</i>
Trastornos del SNC	Esclerosis múltiple Enfermedad de Parkinson
Paraneoplásicos	ANNA-1, a veces llamado <i>anti-Hu</i>

ANNA-1: anticuerpos nucleares antineuronales tipo 1; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

pepsia funcional; esta última se caracteriza por molestia crónica o recurrente en el abdomen alto, aunque muchas personas refieren síntomas de dismotilidad con náuseas, vómitos y saciedad temprana, y algunos subgrupos de pacientes presentan retraso en el vaciamiento gástrico (3, 4).

La correlación de los síntomas con el retraso del vaciamiento gástrico es variable en la gastropatía diabética, la gastroparesia idiopática y la dispepsia funcional. En estudios recientes se documentó que la saciedad temprana, la plenitud posprandial y los vómitos predecían un retraso del vaciamiento gástrico en pacientes con dispepsia funcional (3, 4). En pacientes con diabetes se encontró que la plenitud y el meteorismo abdominales predecían retraso del vaciamiento gástrico (5, 6).

Los pacientes 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. De igual forma, en pacientes diabéticos con síntomas dispépticos, la distensión gástrica origina náuseas, meteorismo y marcada molestia abdominal, por lo

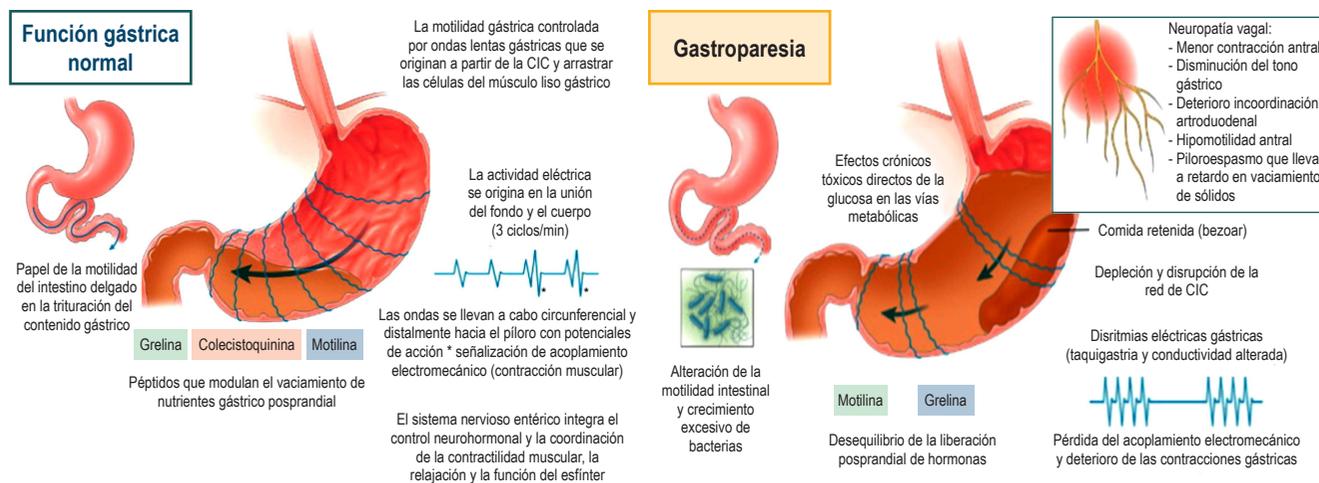


Figura 1. Características fisiopatológicas de la gastroparesia. CIC: células intersticiales de Cajal. Adaptado de: Reddymasu SC, Sarosiek I, McCallum RW. Severe gastroparesis: medical therapy or gastric electrical stimulation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(2):117-24.

que se cree que estos síntomas pueden ser debidos a una disfunción nerviosa sensorial en estos pacientes (7, 8).

Hasta en la mitad de los pacientes sometidos a exámenes de rutina como endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) o vías digestivas (VDA) y pruebas de laboratorio no se logran identificar anomalías orgánicas o bioquímicas que expliquen fácilmente los síntomas. La gastroparesia en la mayoría de los adultos es de naturaleza idiopática. Las complicaciones asociadas con la gastroparesia pueden incluir desgarros de Mallory-Weiss, formación de bezoar, desnutrición, neumonía por aspiración y trastornos electrolíticos (3, 4).

Estos llamados trastornos gastrointestinales funcionales son altamente prevalentes, mal entendidos, con un gran impacto en la atención en salud y a nivel socioeconómico, y por ello se hace importante entender las posibles opciones diagnósticas y terapéuticas (9).

Existen trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales que pueden acompañarse de gastroparesia, como son la gastroparesia asociada con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y los trastornos generalizados de la motilidad gastrointestinal.

Gastroparesia asociada con ERGE

Se han encontrado tasas hasta del 40 % de prevalencia de gastroparesia en los pacientes que sufren ERGE, aunque otros estudios han informado tasas de tan solo el 10 % (10). No está clara la fisiopatología de la alteración del vaciamiento gástrico en el paciente con ERGE, se cree que la estasis gástrica con distensión puede promover relajaciones pasajeras del esfínter esofágico inferior con el subsecuente reflujo gastroesofágico de ácido (10). 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, por esto se considera indicada la realización de una gammagrafía gástrica en pacientes con síntomas de ERGE resistentes al tratamiento supresor de ácido (11).

Trastornos generalizados de la motilidad gastrointestinal

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 la dilatación luminal con niveles de aire y líquido en la totalidad del intestino delgado. Esta entidad puede ser causada por una diversidad de enfermedades sistémicas como esclerodermia, amiloidosis, mixedema, diabetes *mellitus* de larga duración y las complicaciones paraneoplásicas que se observan más comúnmente con el carcinoma de pulmón de células pequeñas.

Las dos formas principales de pseudoobstrucción intestinal crónica son miopática y neuropática, las cuales pueden diferenciarse mediante la manometría de intestino delgado. 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 en la fase III, brotes de actividad no propagadora durante el ayuno y falta de conversión del patrón motor del ayuno al patrón posprandial de la alimentación. En el caso de pseudoobstrucción de origen para-

neoplásico, es posible detectar una diversidad de serologías autoinmunitarias, como el ANNA-1 o anticuerpo anti-Hu, entre otros (12).

Estreñimiento

En un estudio se encontró que 19 % de pacientes con estreñimiento primario tenía retraso del vaciamiento gástrico. En otra investigación de pacientes con síndrome de intestino irritable se observó retraso del vaciamiento de sólidos en el 64 % de los pacientes, en especial en quienes predominaba el estreñimiento. Esto tiene implicaciones importantes para el tratamiento, ya que los pacientes con estreñimiento grave crónico y dismotilidad del intestino proximal no responden satisfactoriamente al tratamiento quirúrgico (colectomía subtotal) (13).

Trastornos no gastrointestinales

Los trastornos no gastrointestinales más importantes que se acompañan de retraso del vaciamiento gástrico son la gastroparesia isquémica, gastroparesia asociada con una afección maligna, pancreatitis crónica, insuficiencia renal y causas infecciosas de gastroparesia.

Gastroparesia isquémica

Los pacientes con enfermedad arterioesclerótica crónica pueden presentar episodios de isquemia gástrica que se puede manifestar como gastritis, úlceras o gastroparesia, el diagnóstico se establece mediante angiografía y la revascularización quirúrgica se considera el tratamiento de elección, debido a que suele mejorar el vaciamiento gástrico y corregir las disritmias gástricas (14).

Gastroparesia asociada con una afección maligna

En los pacientes con carcinoma esofágico, gástrico, pancreático, de seno y de pulmón, se ha descrito la presencia de gastroparesia. Aunque la fisiopatología es desconocida, se ha atribuido a efectos paraneoplásicos, invasión neural o efectos secundarios de la quimioterapia. En el cáncer gástrico, la infiltración tumoral de la pared puede alterar la coordinación de la función neuromuscular.

Se han informado casos de gastroparesia luego de radioterapia del abdomen y durante la quimioterapia (15), así como luego del trasplante de médula ósea y del bloqueo del plexo celíaco como tratamiento del dolor crónico debido a cáncer pancreático (16).

Pancreatitis crónica

En un estudio retrospectivo se encontró que el 44 % de los pacientes con pancreatitis crónica del conducto accesorio tenía retraso del vaciamiento gástrico. Se consideró también que parte del dolor abdominal, las náuseas y los vómitos en estos pacientes pueden deberse a gastroparesia (17).

Insuficiencia renal

La intensidad de los síntomas como náuseas, vómitos, anorexia y saciedad temprana observados en los pacientes sometidos a hemodiálisis se ha correlacionado con el grado de retraso del vaciamiento gástrico (18). En otras publicaciones también se ha determinado que el retraso del vaciamiento gástrico de sólidos en los pacientes con insuficiencia renal se correlaciona con cambios en los indicadores bioquímicos del estado nutricional (19).

Causas infecciosas de gastroparesia

Es posible que ocurra retraso del vaciamiento gástrico en los pacientes con una infección viral aguda por herpes Zóster, el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus (CMV), rotavirus y agentes parecidos a parvovirus, como el virus de Norwalk.

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. Aunque los informes son en gran parte anecdóticos, un número pequeño de pacientes desarrolla síntomas crónicos (20).

La infección gástrica por CMV ocurre más comúnmente en personas con inmunosupresión, en particular en los pacientes sometidos a trasplante. En ellos, la EVDA suele mostrar pliegues antrales grandes e inflamación gástrica incluidas gastritis aguda superficial, 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 confirmar el diagnóstico.

En un tercio de personas seropositivas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) existe retardo del vaciamiento gástrico, en particular en quienes tienen una enfermedad avanzada indicada por un conteo de células CD4 bajo, pérdida notable de peso e infecciones entéricas (21).

Los efectos del *Helicobacter pylori* en la función motora gástrica han sido tema de controversias, son escasos los estudios que sugieren una asociación con gastroparesia (22), en casi todas las investigaciones no se observó una relación entre infección activa por *H. pylori* y retraso del vaciamiento gástrico o dispepsia funcional. Para ello se documenta un estudio en el que se observó la baja prevalencia de la infección por *H. pylori* y su relación con gastropatía reactiva (23).

Las anomalías de la motilidad gastrointestinal y la sensibilidad se pueden observar en las pruebas tales como la manometría esofágica, la prueba de perfusión de ácido, la gammagrafía de vaciamiento gástrico, manometría de esfínter de Oddi, mediciones de tránsito colónico y manometría anorrectal.

Las guías clínicas publicadas en 2013 para el manejo de la gastroparesia en adultos recomiendan restaurar los líquidos y electrolitos en los pacientes, y proporcionar apoyo nutricional, preferiblemente a través de la ingesta oral (1). El tratamiento farmacológico se utiliza en conjunción con la terapia

de la dieta en los intentos para mejorar el vaciado gástrico y síntomas de gastroparesia asociada. Los medicamentos procinéticos son más a menudo el tratamiento farmacológico de primera línea, que funcionan aumentando la motilidad gastrointestinal; mientras que la formulación líquida de la metoclopramida prescrita en la dosis efectiva más baja es el fármaco de elección en los pacientes que no responden al tratamiento con procinéticos. Otras recomendaciones farmacológicas incluyen la eritromicina oral para mejorar el vaciamiento gástrico, antieméticos, agentes para el alivio de los síntomas asociados con la gastroparesia o antidepressivos tricíclicos para el tratamiento de las náuseas y vómitos refractarios. Ni los antieméticos ni los antidepressivos tricíclicos mejoran el tiempo de vaciado gástrico y, por tanto, solo se recomiendan de forma condicional como tratamiento farmacológico para la gastroparesia en adultos (2).

OBTENCIÓN DE LOS DATOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed utilizando los términos MESH “gastroparesis” AND “gastric emptying” AND “diagnosis and treatment” y se obtuvo una búsqueda de 618 resultados. Después de eliminar los duplicados, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión a manera de filtros de búsqueda: artículos escritos entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de diciembre de 2016, límite inferior de edad mayor de 18 años, idioma español e inglés, investigaciones realizadas en humanos y artículos tipo revisión sistemática, metaanálisis, reporte de caso y estudios clínicos aleatorizados y no aleatorizados. Dentro de los criterios de exclusión se tuvieron en cuenta otros idiomas diferentes al español y al inglés, artículos fuera de las fechas establecidas, investigaciones realizadas en otros seres vivos y artículos enfocados en la población menor de 18 años.

Aplicadas las restricciones, se obtuvo un total de 240 artículos en PubMed. Posteriormente, se procedió a realizar una lectura sistemática de los artículos por los autores con base en los resúmenes y se seleccionaron los que fueron considerados más pertinentes para la realización de esta revisión (71 artículos) (Figura 2).

RESULTADOS

Con base en lo anterior, se obtuvo la información concerniente al diagnóstico y tratamiento actual de la gastroparesia en adultos que se presenta a continuación.

Diagnóstico

El diagnóstico de gastroparesia se realiza en pacientes sintomáticos en quienes se demuestra retardo en el vaciamiento gástrico y en quienes se han excluido otras causas etiológicas.

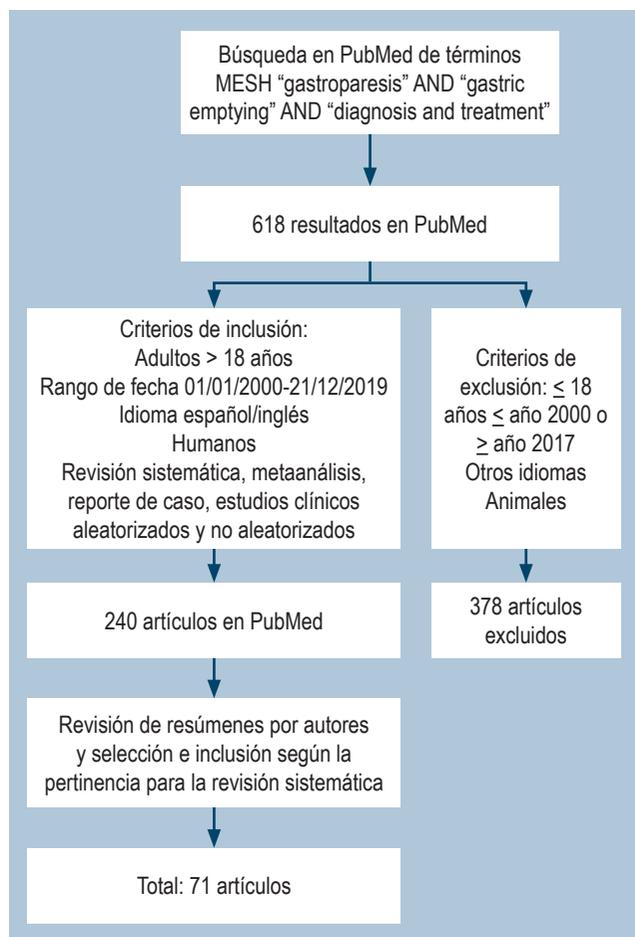


Figura 2. Proceso de obtención de los datos.

Se debe realizar endoscopia de vías digestivas altas y estudios imagenológicos de la vía digestiva alta para excluir estenosis pilórica, neoplasia o enfermedad ulcerosa activa en el antro, píloro o duodeno. La endoscopia es más sensible que la radiografía con bario en la detección de lesiones de la mucosa, aunque las técnicas de doble contraste mejoraron la sensibilidad de los estudios radiológicos (24).

Se lleva a cabo una radiografía de contraste del intestino delgado en pacientes con síntomas resistentes, en quienes la sintomatología sugiere una causa de intestino delgado (p. ej. distensión extensa, esteatorrea y emesis fecaloide), o en pacientes con dilatación de las asas de intestino delgado en una radiografía simple. Cuando se solicita una radiografía gastrointestinal alta, puede solicitarse la modalidad de tránsito intestinal, en la que se introduce por vía oral el medio de contraste con bario para dilucidar lesiones a nivel del intestino delgado. Este estudio es preciso para detectar una obstrucción de alto grado del intestino delgado, suele proporcionar una valoración adecuada del fleon terminal y rara vez puede sugerir un síndrome de arteria mesentérica superior. La enteroclisia (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 del intestino delgado. 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 gammagrafía. 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, que incluyen un deterioro de la relajación del fondo o las disritmias gástricas y eléctricas, pueden acompañarse de síntomas (25).

Otras pruebas que complementan el hallazgo de retraso del vaciamiento gástrico incluyen las químicas tiroideas con el fin de descartar hipotiroidismo, valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) para estimar el control de la glucemia a largo plazo en pacientes diabéticos y según los hallazgos recolectados en la enfermedad actual, los antecedentes y el examen físico del paciente se considerará la toma de pruebas autoinmunes, estudios de padecimientos neuromusculares o fenómenos paraneoplásicos. Una vez que se excluyen otras causas, se diagnostica gastroparesia idiopática (26, 27).

Se han propuesto varios métodos para cuantificar el vaciamiento, la función motora y la actividad mioeléctrica del estómago como las técnicas radiológicas de contraste, gammagrafía del vaciamiento gástrico, prueba del aliento para gastroparesia, electrogastrografía, manometría antroduodenal, ultrasonografía, resonancia magnética y tomografía computarizada con emisión de protones.

Técnicas radiológicas de contraste

La serie gastrointestinal alta con bario no es un método sensible para medir el vaciamiento gástrico, debido a que es difícil cuantificar la fracción relativa del contraste que pasa al intestino y a que el bario no es una comida de prueba fisiológica. No obstante, puede sugerir retención gástrica por un vaciamiento deficiente de bario del estómago, dilatación gástrica y 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 6 horas sugieren gastroparesia (28).

El mayor valor de la radiografía con bario se basa en la exclusión de lesiones en la mucosa y de obstrucción mecánica de la desembocadura gástrica.

Gammagrafía del vaciamiento gástrico

La gammagrafía del vaciamiento gástrico de una comida en 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 en fase líquida se realizan más comúnmente después de cirugía gástrica en pacientes en los que se sospecha el síndrome de vaciamiento rápido. Se ha discutido la utilidad de la gammagrafía gástrica para dirigir el tratamiento y predecir la respuesta (29). Algunos clínicos proponen llevar a cabo una gammagrafía doble de vaciamiento de sólidos y líquidos en pacientes que se sometieron a cirugía gástrica para establecer si los síntomas resultan del retraso del vaciamiento de sólidos o del vaciamiento rápido de líquidos (30).

Para estudios de la fase sólida, casi todos los centros utilizan un emparedado de huevo marcado con coloide de sulfuro y tecnecio 99 (^{99m}Tc) como comida de prueba (24). En una fecha más reciente, se propuso una comida utilizando claras de huevo con imágenes estándar a las 0, 1, 2 y 4 horas posprandiales para proporcionar un grado de estandarización entre diferentes centros (31). Esta comida de prueba tiene un contenido muy bajo de grasa y, en teoría, podría proporcionar resultados diferentes a las comidas convencionales. Cualquiera que sea la comida que se utilice, es necesario cocinar el radiomarcador con la misma para asegurar la unión del radioisótopo a la fase sólida. La valoración con gammagrafía del vaciamiento debe prolongarse al menos dos horas después de consumir la comida.

Incluso con la prolongación del estudio gammagráfico hasta este tiempo, es posible que haya una variabilidad importante día a día (hasta 20 %) en los ritmos de vaciamiento gástrico. Para tiempos más cortos es menos segura la prueba, debido a las variaciones más grandes del vaciamiento gástrico normal. Algunos investigadores aconsejan prolongar la gammagrafía 4 horas con el fin de mejorar la precisión para determinar la presencia de gastroparesia (32, 33).

El método más simple para interpretar un estudio de vaciamiento gástrico es informar el porcentaje de retención en tiempos definidos después de consumir la comida (por lo general 2-4 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 el 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 (34).

Los pacientes deben suspender medicamentos que pueden afectar el vaciamiento gástrico durante un período adecuado antes de este estudio basado en la vía media de

los fármacos (**Tabla 2**). Con la mayor parte de los medicamentos será de 48 a 72 horas.

Tabla 2. Medicamentos que afectan el vaciamiento gástrico

Ralentizadores del vaciamiento gástrico
- Analgésicos opioides
- Fármacos anticolinérgicos
- Antidepresivos tricíclicos
- Bloqueantes del canal de calcio
- Progesterona
- Octreotida
- Los IBP y antagonista del receptor H ₂
- IFN-α
- L-dopa
- Fibra
- Sucralfato
- Antiácidos de hidróxido de aluminio
- Agonistas del receptor β
- Glucagón
- Calcitonina
- Dexfenfluramina
- Difenhidramina
- Alcohol
Aceleradores del vaciamiento gástrico
- Fármacos procinéticos
- Metoclopramida
- Eritromicina/claritromicina
- Cisaprida
- Domperidona
- Tegaserod
- Antagonistas del receptor β

IBP: Inhibidores de la bomba de protones; IFN-α: interferón alfa.

Cuando los síntomas son graves, antes de llevar a cabo la gammagrafía gástrica pueden proporcionarse antagonistas del receptor de serotonina, como el ondansetrón, que tienen poco efecto en el vaciamiento gástrico (32). La hiperglucemia (glucosa > 270 mg/dL) retrasa el vacia-

miento gástrico en pacientes diabéticos. Se puede posponer el estudio del vaciamiento gástrico hasta que se logre la euglucemia relativa, para obtener una determinación segura de los parámetros del vaciamiento sin la presencia de una alteración metabólica aguda (35, 36). Las mujeres premenopáusicas tienen un vaciamiento gástrico más lento que los varones.

Prueba del aliento para gastroparesia

Para medir el vaciamiento gástrico se han validado pruebas de aliento en las que se utiliza un isótopo no radioactivo del carbono (¹³C), el cual se administra junto con una comida sólida unido a un triglicérido de cadena media llamado *octanato* (37). En otros estudios se ha unido este isótopo a acetato o algas proteináceas (38). Después de la ingestión y mediante el vaciamiento gástrico, estas sustancias son absorbidas en el intestino delgado y se metabolizan en ¹³CO₂, que es expulsado por los pulmones durante la respiración y cuya medición permite evaluar el vaciamiento gástrico de fase sólida. La prueba de aliento con octanato ha proporcionado resultados reproducibles que se correlacionan con los hallazgos de la gammagrafía de vaciamiento gástrico (37); sin embargo, es necesario validar estos estudios en pacientes con enfisema, cirrosis, enfermedad celíaca o insuficiencia pancreática, ya que en estos pacientes el metabolismo del octanato puede estar alterado (38).

Electrogastrografía

Este estudio se realiza mediante la fijación de electrodos cutáneos en la pared abdominal a la altura del estómago y registra la actividad mioeléctrica gástrica, que se conoce como *onda lenta*, la cual tiene a su cargo el control de la frecuencia máxima y la propagación de las contracciones gástricas distales. El consumo de cualquier comida aumenta la amplitud de la señal de la electrogastrografía y se piensa que resulta de un incremento de la contractilidad antral o de la distensión mecánica del estómago (39).

La prueba de electrogastrografía cuantifica la frecuencia y regularidad dominantes de la actividad mioeléctrica gástrica, el porcentaje de tiempo en que existen ritmos de onda lenta anormales durante el ayuno y luego de la ingesta, y valora el aumento de la amplitud después de una comida (40).

Se considera que una electrogastrografía es anormal cuando las disritmias ocurren durante más del 30 % del tiempo de registro, o cuando el consumo de una comida no despierta un incremento en la amplitud de la señal (39).

Este examen es considerado complementario de la gammagrafía del vaciamiento gástrico en el estudio de pacientes con síntomas resistentes, que sugieren un trastorno de la motilidad gastrointestinal alta (39).

Manometría antroduodenal

La actividad motora gástrica depende del estado de ayuno o de ingesta y es específica para cada uno de ellos. El patrón interdigestivo (ayuno) consiste en tres fases cíclicas conocidas como el *complejo motor migratorio* (MMC), el cual ocurre cada dos horas a menos que sea interrumpido por una ingesta. La fase I corresponde a un período de latencia motora, seguido de un lapso de contracciones fásicas intermitentes (fase II) y la fase III consiste en un brote de contracciones rítmicas regulares que se propagan desde el antro hacia el intestino delgado proximal y durante ella se eliminan del intestino proximal las fibras dietéticas y los sólidos no digeribles.

La manometría antroduodenal evalúa la función motora gástrica y duodenal en períodos tanto de ayuno como posprandial, puede realizarse durante cortos períodos de 5 a 8 horas, pero se realiza usualmente de forma ambulatoria por un período de 24 horas, en el que se correlacionan los síntomas con los patrones motores anormales. Está indicada especialmente en pacientes con disfunción motora con náuseas y vómito inexplicable, pacientes con estasis gástrica o de intestino delgado, y pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica (41, 42).

En los casos de gastroparesia, la manometría antroduodenal puede mostrar una disminución de la frecuencia o fuerza de las contracciones antrales y detectar la mayor parte de los complejos de fase III en el duodeno. En algunas personas es posible observar un incremento de la actividad tónica y fásica del píloro (pílorespasmo) o brotes irregulares de contracciones del intestino delgado.

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, que incluyen la pérdida de la fase III intestinal, brotes aleatorios y falta de conversión al patrón de alimentación después de consumir una comida. Por esto, la manometría antroduodenal permite diferenciar entre estas dos etiologías como causa de la gastroparesia.

Es una prueba útil para el diagnóstico de síndrome de rumiación o de obstrucciones intestinales mecánicas ocultas, casos en que se observan dos patrones motores característicos: contracciones posprandiales agrupadas con una duración mayor a 30 minutos separadas por una latencia y contracciones prolongadas (> 8 segundos) o sumadas simultáneas que sugieren un fenómeno de cavidad común de un segmento dilatado del intestino (42).

Algunos estudios sugieren que los hallazgos en la manometría antroduodenal influyen en menos del 20 % de las decisiones terapéuticas en los pacientes con síndromes de dismotilidad (43).

Otras pruebas de la función gástrica motora

Ultrasonografía

La ultrasonografía transabdominal mide varios parámetros de la función gástrica motora; los cambios seriados en el área antral transversal pueden proporcionar un índice del vaciamiento gástrico y se considera que este último es completo cuando el área antral regresa al nivel basal en el ayuno. También se ha utilizado la ultrasonografía para medir la acomodación del estómago proximal. La ultrasonografía dúplex puede cuantificar el flujo transpilórico del contenido gástrico líquido. Infortunadamente, las determinaciones del vaciamiento gástrico mediante ultrasonido dependen del operador y se demostró que solo son seguras para medir los índices de vaciamiento de líquidos (44).

Resonancia magnética

Las imágenes de resonancia magnética pueden medir el vaciamiento y la acomodación del estómago utilizando estudios abdominales transaxiales cada 15 minutos. 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 es un estudio no invasivo, que no causa irradiación, pero tiene como limitantes la disponibilidad del equipo, el tiempo requerido para la interpretación y el costo (44).

Tomografía computarizada con emisión de protones

Se han utilizado imágenes de la pared del estómago con radionúclidos como una medición no invasiva de la adaptación gástrica después de la inyección intravenosa de pertecnato ^{99m}Tc, que se localiza en la mucosa gástrica, con imágenes subsecuentes mediante la tomografía computarizada con emisión de fotón único (45).

Medidas generales

El tratamiento de la gastroparesia tiene dos objetivos principales: identificar y tratar la causa, y tratar los síntomas relacionados. Para esto se debe realizar una corrección de las deficiencias hidroelectrolíticas y nutricionales, modificar la dieta y utilizar medicamentos procinéticos que estimulan la actividad motora gástrica, antieméticos para tratar las náuseas y el vómito y agentes psicotrópicos que reducen la expresión de los síntomas. Aunque los analgésicos narcóticos pueden mejorar de forma aguda el dolor abdominal, su uso crónico puede causar retardo en el vaciamiento gástrico, náuseas y vómitos, y también causar dependencia, por lo cual se deben evitar. La NP total, aunque se utiliza en algunos pacientes refractarios, se ha asociado con infecciones y trombosis.

De igual manera, es importante intervenir en los hábitos de vida y control de diferentes comorbilidades. Es el caso de los pacientes diabéticos con gastroparesia, que suelen tener glucemias lábiles con períodos prolongados de hiperglucemia importante. Esta última retrasa en sí misma el vaciamiento gástrico, incluso cuando no existen déficits motores gástricos fijos y es probable que sea mediado por una contractilidad antral fásica reducida e inducción de ondas de presión pilóricas (34, 46); así como también se debe tener en cuenta que las cantidades altas de alcohol suelen disminuir la contractilidad antral y deteriorar el vaciamiento gástrico (47), y lo mismo sucede con el tabaquismo (48).

Aspectos de la dieta

La gastroparesia puede causar aversión a la comida, ingesta oral deficiente y la consecuente malnutrición. En un estudio realizado en pacientes con gastroparesia diabética y gastroparesia idiopática se encontró que un total de 194 pacientes (64 %) recibió dietas deficientes en calorías, y solo 5 pacientes (2 %) siguieron una dieta sugerida para los pacientes con gastroparesia. Las deficiencias estaban presentes en varias vitaminas y minerales, los pacientes con trastornos idiopáticos eran más propensos a tener dietas deficientes en vitaminas A, B₆, C y K, hierro, potasio y zinc, que los pacientes con diabetes (49).

Los síntomas más graves (distensión abdominal y estreñimiento) eran características de los pacientes que tuvieron una dieta deficiente en calorías. El análisis de regresión logística multivariable indicó que en los pacientes que asistieron a una consulta nutricional se incrementaron las posibilidades de satisfacer las necesidades energéticas diarias totales (*Odds ratio* [OR]: 1.51; *p* = 0,08) (46).

Tratamiento farmacológico

Los procinéticos se consideran la primera opción farmacoterapéutica para la gastroparesia, aunque la evidencia de la eficacia es limitada. En un metaanálisis de regresión de la asociación entre la mejoría de los síntomas y la frecuencia a través de múltiples estudios de gastroparesia vaciado no se encontró una correlación significativa entre ambos aspectos (50).

Metoclopramida

Fue aprobada como tratamiento para la gastroparesia por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos en 1979 y sigue siendo el fármaco de primera línea. Actúa como procinético por su efecto antagónico sobre la dopamina 2 de los receptores (D₂) promoviendo el vaciamiento gástrico y, además, se une al receptor 5-hidroxitriptamina 4 (serotonina 5-HT₄) para estimular las vías nerviosas colinérgicas en el estómago (51). Fisiológicamente, acelera el tránsito intestinal al aumentar el tono y la ampli-

tud de las contracciones gástricas, incrementa la presión del esfínter esofágico inferior y mejora la coordinación antropiloro duodenal. Además, este agente antiemético proporciona alivio a través del antagonismo de receptores centrales y periféricos de la dopamina (52).

Parkman y colaboradores (53) evaluaron un aerosol nasal de metoclopramida (10 o 20 mg) y comprimidos (20 mg) 4 veces al día en 89 pacientes diabéticos con síntomas sugestivos de la gastroparesia, los síntomas mejoraron con las tres modalidades de tratamiento con el aerosol nasal, lo que muestra una mejor tolerancia y eficacia similar o superior en comparación con la tableta. En un estudio multicéntrico de Estados Unidos, 285 pacientes diabéticos con gastroparesia (82,5 % con diabetes de tipo 2) fueron asignados al azar a 4 semanas de placebo, metoclopramida 10 mg o 14 mg 3 veces al día en aerosol, 30 minutos antes de las comidas (54). En el análisis por subgrupos, el sexo femenino mostró significativamente mayor alivio de los síntomas a la metoclopramida en aerosol (52). Se debe tener en cuenta que la presentación en aerosol nasal no elimina la posibilidad de efectos adversos neurológicos.

Domperidona

Ejerce su efecto procinético por ser antagonista de los receptores D₂, por lo cual mejora las contracciones del antro y del duodeno mejorando la peristalsis. También tiene propiedades antieméticas ya que atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa sobre los quimiorreceptores localizados en el cuarto ventrículo (55).

En un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, en que se comparó domperidona 20 mg con metoclopramida 10 mg en pacientes con gastroparesia diabética, se encontró una eficacia similar entre los dos grupos en la reducción de la aparición y la gravedad de los síntomas tales como náuseas, vómitos, saciedad temprana, hinchazón y distensión; sin embargo, hubo una reducción significativamente mayor en la agudeza mental de los pacientes que recibieron metoclopramida por 4 semanas, y en comparación con esta, se observaron menos efectos adversos neurológicos centrales (somnolencia, ansiedad, depresión y acatisia) luego de 2 y 4 semanas de seguimiento, además de que no tiene actividad colinérgica (56).

Cisaprida

La cisaprida promueve la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico del intestino e indirectamente estimula la motilidad gastrointestinal. Actúa como un agonista en los receptores 5-HT₄ y un antagonista en los receptores 5-HT₃, los cuales contribuyen a la liberación de acetilcolina y a sus posteriores efectos procinéticos. A diferencia de la metoclopramida, carece de efectos sobre el SNC debido a su falta de actividad antidopaminérgica (57).

Aunque fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la pirosis nocturna en los pacientes con reflujo gastroesofágico, unos pocos estudios han informado la mejoría del vaciamiento gastroesofágico tanto para sólidos como para líquidos después de la administración de dosis únicas o repetidas de cisaprida (58). Aunque otros estudios muestran que la mejoría en el vaciamiento gástrico no se traduce necesariamente en la mejoría de los síntomas (58), así como en algunos estudios, este medicamento no demostró beneficio en el tratamiento de la gastroparesia y, por el contrario, la vigilancia después de su venta identificó varios casos de arritmias cardíacas y muerte súbita, ya que este medicamento tiene acción directa en los canales de potasio del corazón, que prolonga el intervalo QT y predispusieron a los pacientes al desarrollo de arritmias ventriculares (59).

Otras opciones medicamentosas

Existe otra clase de medicamentos procinéticos que se están utilizando como opciones atractivas para gastroparesia e incluyen agonistas del receptor 5-HT (tegaserod y mosaprida), antagonistas del receptor de dopamina (levosulpirida), antagonistas del receptor de colecistocinina (dexloxiglumida) y agonistas del receptor de motilina (mitemcinal [GM-611]). La levosulpirida, que tiene efectos tanto antieméticos como procinéticos, puede aliviar los síntomas y acelerar el vaciamiento gástrico en pacientes diabéticos con gastroparesia (60).

Los agonistas de receptor de la grelina son una nueva clase de procinéticos (61, 62). Se evaluó el TZP-102 administrado por vía oral, que fue inicialmente usado en ensayos controlados de fase IIb en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con clínica de gastroparesia y retardo del vaciado gástrico (61). El vaciado gástrico en el momento basal y a la semana 12 mostró diferencias entre los grupos, pero este estudio presentaba algunas limitaciones incluidos el uso concomitante permitido de antieméticos y analgésicos opioides, y la discordancia entre las respuestas de los síntomas (62).

La relamorelina es otro agonista de los receptores de la grelina, se administra por vía subcutánea, mejora el vaciado gástrico y reduce los síntomas en un ensayo piloto en 10 pacientes con diabetes tipo 1. Se encuentra actualmente en la fase II de pruebas (63).

También se ha optado por agentes psicotrpicos para el manejo de los pacientes con gastroparesia. Partiendo del supuesto de que la hipersensibilidad visceral contribuye a la generación de los síntomas, los psicotrpicos, especialmente antidepressivos tricíclicos, a menudo se utilizan en este contexto, aunque la evidencia en cuanto a su eficacia es poco convincente (64).

La eficacia de los antidepressivos en pacientes con síntomas dispépticos, incluidos aquellos con vaciamiento retardado,

también se abordó en un ensayo controlado multicéntrico con placebo usando amitriptilina y escitalopram (65). En este estudio, 292 pacientes con dispepsia funcional fueron reunidos de 8 centros de Estados Unidos y asignados al azar a 12 semanas de tratamiento por la noche con el placebo, 50 mg de amitriptilina o escitalopram 10 mg. Se obtuvo la velocidad de vaciado gástrico al inicio del estudio y el estudio evaluó el alivio de los síntomas de dispepsia funcional a intervalos semanales. Las tasas de respuesta, definida como un alivio adecuado durante al menos 5 de las últimas 10 semanas en el ensayo, fueron del 40 % para placebo, del 53 % para amitriptilina y del 38 % para escitalopram (65).

Estimulación eléctrica gástrica (GES)

El sistema GES está aprobado por la FDA para el manejo de los pacientes que fallan o no pueden tolerar la terapia médica. Este consiste en dos electrodos que administran pulsos de baja energía y alta frecuencia, y que se implantan en la capa muscular propia de la curvatura mayor a 9 y 10 cm desde el píloro mediante laparotomía o laparoscopia. Los cables están conectados a un generador de impulsos, que se implanta subcutáneamente en la pared abdominal (Figura 3).

Mecanismos de acción propuestos de neuroestimulador gástrico

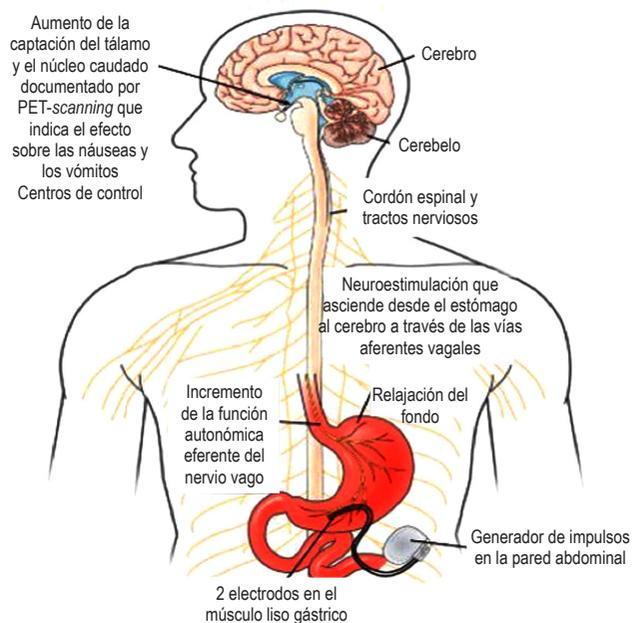


Figura 3. Dispositivo gástrico de estimulación eléctrica. PET: tomografía por emisión de positrones. Adaptado de: Reddymasu SC, Sarosiek I, McCallum RW. Severe gastroparesis: medical therapy or gastric electrical stimulation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(2):117-24.

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 (66).

El efecto principal es aumentar la actividad vagal con base en la relación simpático-vagal, que causa una mejor relajación fúndica y, por tanto, mejora la capacidad de ingestión y almacenamiento de los alimentos.

La PET muestra una mayor actividad en los núcleos del tálamo y el caudado después de la terapia crónica con GES. El dispositivo estimula las vías aferentes vagales al núcleo del tracto solitario en la médula dorsal y el tálamo a través de la formación reticular, y logra un mejor control de los síntomas.

Un estudio inicial mostró eficacia en 20 de 26 pacientes, con disminución de las náuseas y vómitos a los 3 y 6 meses (67). En esta investigación, la neuroestimulación gástrica promovió el vaciamiento gástrico de líquidos, pero no el de sólidos. Un segundo estudio de 33 pacientes 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 (68). La mejoría se observó principalmente en pacientes con gastroparesia diabética, superior que en la idiopática. El seguimiento a largo plazo durante un año demostró una disminución de la frecuencia media de vómitos de 25 a 6 veces por semana, con una mejoría concurrente de la calidad de vida. Estudios subsiguientes publicaron mejorías de los parámetros nutrimentales y disminución de los requerimientos de alimentaciones suplementarias (69).

Si se combina la GES con una piloroplastia quirúrgica para acelerar el vaciado gástrico, se logran mejores resultados.

Cirugía y enfoques terapéuticos endoscópicos

La cirugía a menudo se considera el último recurso en gastroparesia grave, resistente a fármacos, y hay disponibles pocos estudios de resultados (70).

En una serie consecutiva de 35 pacientes (86 % mujeres) que fueron sometidos a una gastrectomía laparoscópica total o casi total para los síntomas de gastroparesia que no responden a terapias con procinéticos y antieméticos

(71), los síntomas primarios fueron reflujo, náuseas y dolor abdominal. Sorprendentemente, el 46 % había sido sometido previamente a piloromiotomía, 54 %, a funduplicatura y el 23 %, a tratamiento de GES. El seguimiento de 6 meses mostró que la cirugía mejora de manera importante las náuseas, la distensión abdominal y los eructos, mientras no se obtuvo ningún efecto significativo para el dolor (71). Estos estudios quirúrgicos reportan resultados favorables, pero en un entorno no controlado, con un tiempo relativamente corto de seguimiento.

Teniendo en cuenta la literatura, la opción quirúrgica en la gastroparesia se debe considerar con precaución y la alimentación por sonda nasointestinal temporal puede utilizarse para evaluar la tolerancia de los nutrientes que entran rápidamente al intestino delgado (70).

DISCUSIÓN

El concepto de *gastroparesia* continúa lidiando con una falta de asociación de los síntomas con el retardo en el vaciamiento gástrico. Con base en estudios recientes, se ha demostrado que los factores implicados en la fisiopatología incluyen la resistencia pilórica y una alteración de la contractilidad duodenal aumentada. Los estudios fisiopatológicos confirman la importancia de la neuropatía y el inadecuado control glucémico como un factor de riesgo a largo plazo en la patogénesis de la gastroparesia en la diabetes tipo 1; la pérdida de las células intersticiales de Cajal, tal vez mediada a través de una falta de macrófagos M2, puede ser un evento clave a nivel celular.

El papel de la terapia dietética se está estudiando y se ha publicado una serie de casos de resultado favorable con intervenciones quirúrgicas o endoscópicas.

En este trabajo se revisa la evidencia disponible para aclarar y actualizarse sobre el diagnóstico y tratamiento de la gastroparesia. Como se determinó anteriormente, se dispone de varias pruebas para valorar a los pacientes con sospecha de gastroparesia y los tratamientos de la dismotilidad gástrica se basan en terapias dietéticas, farmacológicas y quirúrgicas que alivian los síntomas y conservan una nutrición adecuada.

REFERENCIAS

1. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18-37; quiz 38. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.373>
2. Tack J, Carbone F, Rotondo A. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(6):499-505. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000220>
3. Farre R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J*

- Gastroenterol. 2013;108(5):698-706.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2013.24>
4. 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(4):783-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07389.x>
 5. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(7):1264-9.
<https://doi.org/10.2337/diacare.24.7.1264>
 6. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ, Kalloo AN, Schuster MM. Pain: the overlooked symptom in gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):1029-33.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01008.x>
 7. Søfteland E, Brock C, Frøkjær JB, Simrén M, Drewes AM, Dimcevski G. Rectal sensitivity in diabetes patients with symptoms of gastroparesis. *J Diabetes Res* 2014; 2014:784841.
<https://doi.org/10.1155/2014/784841>
 8. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, Murray JA, Cowie C, Lorenzi G, Driscoll M, Harth J, Larkin M, Christofi M, Bayless M, Wimmergren N, Herman W, Whitehouse F, Jones K, Kruger D, Martin C, Ziegler G, Zinsmeister AR, Nathan DM; Diabetes Control and Complications Trial—Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Gastroenterology.* 2015;149(2):330-9.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.007>
 9. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut.* 2014;63(12):1972-1978.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306084>
 10. 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(5):661-6.
<https://doi.org/10.1136/gut.47.5.661>
 11. Barnert JRA, Dumitrascu DL, Wienbeck M. Gastroesophageal reflux disease: emptying of the proximal and the distal stomach measured by ultrasonography *Gastroenterology.* 2001;120(5 Suppl 1):A460.
[https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(08\)82281-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(08)82281-0)
 12. Lee H-R, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):373-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03454.x>
 13. 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(10):2838-47.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03195.x>
 14. Casey KM, Quigley TM, Kozarek RA, Raker EJ. Lethal nature of ischemic gastropathy. *Am J Surg.* 1993;165(5):646-9.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(05\)80453-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(05)80453-2)
 15. Brand RE, DiBaise JK, Quigley EM, Gobar LS, Harmon 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(9145):1985.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61330-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61330-X)
 16. Eagle DA, Gian V, Lauwers GY, Manivel JC, Moreb JS, Mastin S, Wingard JR. Gastroparesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(1):59-62.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703084>
 17. Chowdhury RS, Forsmark CE, Davis RH, Toskes PP, Verne GN. Prevalence of gastroparesis in patients with small duct chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2003;26(3):235-8.
<https://doi.org/10.1097/00006676-200304000-00005>
 18. 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(5):962-8.
<https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.19094>
 19. 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(9):1850-5.
<https://doi.org/10.1093/ndt/16.9.1850>
 20. Nowak TV, Goddard M, Batteiger B, Cummings OW. Evolution of acute cytomegalovirus gastritis to chronic gastrointestinal dysmotility in a nonimmunocompromised adult. *Gastroenterology* 1999;116(4):953-8.
[https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70079-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70079-X)
 21. 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(8):1491-9.
<https://doi.org/10.1023/A:1005587922517>
 22. 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(1):47-51.
<https://doi.org/10.1136/gut.37.1.47>
 23. Salicru M, Juarez D, Genta RM. Low prevalence of *H. pylori* infection in patients with gastroparesis. *Dig Liver Dis.* 2013;45(11):905-8.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.05.001>
 24. Quigley EMM, Hasler W, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 2001;120(1):263-86.
<https://doi.org/10.1053/gast.2001.20516>
 25. Hornbuckle K, Barnett JL. The diagnosis and work-up of the patient with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(2):117-24.
<https://doi.org/10.1097/00004836-200003000-00004>
 26. Parkman HP. Idiopathic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):59-68.
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.11.015>
 27. Pasricha PJ, Parkman HP. Gastroparesis: definitions and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.11.001>

28. 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(6):869-92.
29. Galil MA, Critchley M, Mackie CR. Isotope gastric emptying tests in clinical practice: expectation, outcome, and utility. *Gut*. 1993;34(7): 916-19.
<https://doi.org/10.1136/gut.34.7.916>
30. Rahim MK, Durr-E-Sabih, Mateen A, Najam-Uddin, Yousaf M. Studies of gastric emptying time in patients with non-ulcer dyspepsia. *Nucl Med Commun*. 2007;28(11):852-8.
<https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3282f0d167>
31. 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(6):1456-62.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02076.x>
32. Guo JP, 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(1):24-9.
<https://doi.org/10.1023/a:1005697422454>
33. Tomita T, Okugawa T, Yamasaki T, Kondo T, Toyoshima F, Sakurai J, Oshima T, Fukui H, Daimon T, Watari J, Kashiwagi T, Matsumoto T, Miwa H. Use of scintigraphy to evaluate gastric accommodation and emptying: comparison with barostat. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(1):106-11.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07261.x>
34. Camilleri M, Hasler W, Parkman HP, Quigley EM, Soffer E. Measurement of gastroduodenal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology*. 1998;115(3):747-62.
[https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70155-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70155-6)
35. Singla R, Homko C, Schey R, Parkman HP. Diabetes-related autoantibodies in diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(6):1733-1737.
<https://doi.org/10.1007/s10620-015-3690-0>
36. Bharucha AE, Kudva Y, Basu A, Camilleri M, Low PA, Vella A, Zinsmeister AR. Relationship between glycemic control & and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):466-476; e1.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.034>
37. 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 in dyspeptic symptoms. *Dig Dis Sci*. 2002;47(7):1657-63.
<https://doi.org/10.1023/A:1015856211261>
38. 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(12):3365-73.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03346.x>
39. Parkman HP, Hasler WL, Barnett JL, Eaker EY; American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15(2):89-102.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2003.00396.x>
40. Chen JZ, McCallum RW. Clinical applications of electrogastrography. *Am J Gastroenterol* 1993;88(9):1324-36.
41. Barshop K, Staller K, Semler J, Kuo B. Duodenal rather than antral motility contractile parameters correlate with symptom severity in gastroparesis patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(3):339-346.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12496>
42. 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(8):1538-45.
<https://doi.org/10.1007/BF02087897>
43. Parkman HP, Miller MA, Trate DM, Knight LC, Brown KL, Maurer AH, Fisher RS. Electrogastrography and gastric emptying scintigraphy are complementary for assessment of dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1997;24(4):214-9.
<https://doi.org/10.1097/00004836-199706000-00006>
44. Szarka LA, Camilleri M. Methods for measurement of gastric motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(3):G461-75.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.90467.2008>
45. 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(11):3099-105.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.05264.x>
46. Olausson EA, Störsrud S, Grundin H, Isaksson M, Attvall S, Simrén M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):375-85.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2013.453>
47. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3374-82.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03347.x>
48. Miller G, Palmer KR, Smith B, Ferrington C, Merrick MV. Smoking delays gastric emptying of solids. *Gut*. 1989;30(1):50-3.
<https://doi.org/10.1136/gut.30.1.50>
49. Homko CJ, Duffy F, Friedenber FK, Boden G, Parkman HP. Effect of dietary fat and food consistency on gastroparesis symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(4):501-8.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12519>

50. Janssen P, Harris MS, Jones M, Masaoka T, Farré R, Törnblom H, Van Oudenhove L, Simrén M, Tack J. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1382-91. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.118>
51. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ, Kalloo AN, Schuster MM. Pain: the overlooked symptom in gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1029-33. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01008.x>
52. Lata PF, Pigarelli DL. Chronic metoclopramide therapy for diabetic gastroparesis. *Ann Pharmacother*. 2003;37(1):122-6. <https://doi.org/10.1345/aph.1C118>
53. Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide nasal spray is effective in symptoms of gastroparesis in diabetics compared to conventional oral tablet. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(4):521-528. <https://doi.org/10.1111/nmo.12296>
54. Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide nasal spray reduces symptoms of gastroparesis in women, but not men, with diabetes: results of a phase 2B randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(7):1256-1263; e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.12.030>
55. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2036-2045. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x>
56. Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):726-733. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.065>
57. Quigley EM. Cisapride: what can we learn from the rise and fall of a prokinetic? *J Dig Dis*. 2011;12(3):147-156. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00491.x>
58. Richards RD, Valenzuela GA, Davenport KG, Fisher KL, McCallum RW. Objective and subjective results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using cisapride to treat gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1993;38(5):811-816. <https://doi.org/10.1007/BF01295905>
59. Rabine JC, Barnett JL. Management of the patient with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32(1): 11-18. <https://doi.org/10.1097/00004836-200101000-00005>
60. 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(5):561-9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00742.x>
61. McCallum RW, Lembo A, Esfandyari T, et al. TZIP-102 Phase 2b Study Group. Phase 2b, randomized, double-blind 12-week studies of TZIP-102, a ghrelin receptor agonist for diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(11):e705-17. <https://doi.org/10.1111/nmo.12184>
62. Camilleri M, Acosta A. A ghrelin agonist fails to show benefit in patients with diabetic gastroparesis: let's not throw the baby out with the bath water. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(11):859-63. <https://doi.org/10.1111/nmo.12226>
63. Shin A, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Smith SA, Vella A, Ryks M, Rhoten D, Zinsmeister AR. The ghrelin agonist RM-131 accelerates gastric emptying of solids and reduces symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1453-1459.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.019>
64. Vanormelingen C, Tack J, Andrews CN. Diabetic gastroparesis. *Br Med Bull*. 2013;105:213-230. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldt003>
65. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, Lacy BE, DiBaise JK, Prather CM, Abraham BP, El-Serag HB, Moayyedi P, Herrick LM, Szarka LA, Camilleri M, Hamilton FA, Schleck CD, Tilkes KE, Zinsmeister AR. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology*. 2015;149(2):340-9.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.020>
66. 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. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):S48. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(02\)04617-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(02)04617-8)
67. 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(4):204-12. <https://doi.org/10.1159/000068359>
68. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, Leblanc I, Lindberg G, Konturek J, Nowak T, Quigley EM, Tougas G, Starkebaum W. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology*. 2003;125(2):421-8. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00878-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00878-3)
69. 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(4):277-81. <https://doi.org/10.1177/0148607103027004277>
70. Tack J. The difficult patient with gastroparesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(3):379-91. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.01.002>
71. Bhayani NH, Sharata AM, Dunst CM, Kurian AA, Reavis KM, Swanstrom LL. End of the road for a dysfunctional end organ: laparoscopic gastrectomy for refractory gastroparesis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(3):411-7. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2609-y>