

# GASTROPARESIA: NOVEDADES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS.

## GASTROPARESIS: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ADVANCES.

Barranco Castro D, del Pino Bellido P, Gómez Rodríguez BJ

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

### Resumen

La gastroparesia es causa importante de morbilidad. La etiología más frecuente es la idiopática. Los síntomas son similares a la dispepsia, aunque el dolor abdominal superior es muy prevalente. El diagnóstico precisa demostrar vaciamiento gástrico retardado y descartar organicidad. El tratamiento incluye distintas modalidades farmacológicas, endoscópicas y quirúrgicas.

**Palabras clave:** gastroparesia, vaciamiento gástrico, vómitos, gammagrafía, prokinéticos.

### Abstract

Gastroparesis is a major cause of morbidity. The most frequent etiology is idiopathic. The symptoms are similar to dyspepsia, although upper abdominal pain is very prevalent. The diagnosis

requires demonstrating delayed gastric emptying and ruling out organicity. Treatment includes different pharmacological, endoscopic, and surgical modalities.

**Keywords:** gastroparesis, gastric emptying, vomiting, scintigraphy, prokinetics.

### Definición

La gastroparesia es una enfermedad crónica que se caracteriza por un retraso en el vaciamiento gástrico, en ausencia de obstrucción mecánica (por ejemplo, estenosis pilórica)<sup>1</sup>. Los síntomas cardinales incluyen: náuseas, vómitos, plenitud postprandial/saciedad precoz, distensión abdominal y dolor abdominal<sup>1,2</sup>. El dolor abdominal se ha considerado como uno de los síntomas más comunes de esta enfermedad<sup>1</sup>.

### Fisiopatología

#### Fisiología del vaciado gástrico

El vaciamiento gástrico se define como la medida de la velocidad de paso del contenido gástrico (sólidos, líquidos y residuos alimentarios no digeribles) hacia el duodeno<sup>3</sup>.

#### CORRESPONDENCIA

Blas José Gómez Rodríguez  
Hospital Universitario Virgen Macarena  
41009 Sevilla  
[gomezblasj@gmail.com](mailto:gomezblasj@gmail.com)

Fecha de envío: 30/12/2020

Fecha de aceptación: 23/04/2021

El estómago se puede dividir en dos regiones funcionales diferentes, que permiten la distribución intragástrica de contenidos sólidos<sup>4</sup>. En la parte superior de la curvatura mayor se ubica un área de marcapasos gástrico, que genera un ritmo basal de onda lenta (potencial marcapasos) con una frecuencia de tres ondas por minuto, que también establece la frecuencia máxima de las contracciones gástricas<sup>1,4</sup>.

La fase inicial de la deglución y por tanto del vaciamiento gástrico, es la fase de llenado gástrico, donde se desencadena la relajación del fundus gástrico para que pueda aceptar grandes volúmenes de ingesta sin aumentos detectables de la presión intragástrica<sup>1,3</sup>. Esta fase se sigue de una fase de bombeo, en la que se produce una contracción tónica lenta del fundus y un aumento de las contracciones peristálticas en el estómago ("bomba peristáltica"), lo que permite la mezcla de los alimentos ingeridos con ácido gástrico y pepsina y su desplazamiento al píloro<sup>3</sup>. El píloro se cierra rápidamente, para favorecer la reducción de los sólidos digeribles y su mezcla con las secreciones gástricas. El proceso continúa hasta que todos los sólidos digeribles se reducen a partículas de 2 mm o menos y salen del estómago formando el quimo<sup>1</sup>.

El esfínter pilórico y el duodeno funcionan de forma coordinada para regular el vaciamiento gástrico. El duodeno se relaja durante las contracciones antrales en un fenómeno llamado "coordinación antroduodenal"<sup>1,3</sup>. Una vez que ha recibido el quimo, el bulbo duodenal se contrae para expulsarlo hacia la segunda porción<sup>1</sup>. Además, las señales inhibitorias neuroendocrinas surgen tanto del intestino delgado proximal como distal, según la composición del quimo, para modular las tasas de vaciado, coincidiendo con las actividades secretoras del hígado y del páncreas<sup>1</sup>.

La motilidad gástrica está regulada por los circuitos neurales que controlan la actividad del músculo liso. Las células intersticiales de Cajal pueden estar también involucradas en el control del vaciamiento, actuando como mecanosensor aferente, interviniendo en la transmisión neuromuscular y las contracciones fásicas del antro<sup>3</sup>.

El nervio vago ejerce efectos inhibitorios en el estómago a través del circuito vagal motor inhibitorio, formado por neuronas colinérgicas preganglionares y neuronas inhibitorias posganglionares, no adrenérgicas no colinérgicas (NANC) en el plexo mientérico, que, mediante la liberación de óxido nítrico, adenosin trifosfato (ATP) y péptido intestinal vasoactivo (VIP) ejercen un efecto inhibitorio tónico en el esófago distal y el estómago. De la misma forma, el nervio vago también estimula la contracción gástrica a través del circuito vagal motor excitatorio, formado a su vez por neuronas colinérgicas pre y postganglionares, que mediante la liberación de acetilcolina contraen el músculo liso mediante receptores M33.

Además, se ha demostrado, que el vaciamiento gástrico depende en gran medida del volumen, osmolalidad, densidad calórica y composición química de los alimentos<sup>5</sup>. Esto se debe en gran parte a las hormonas liberadas por el tracto gastrointestinal (estómago, intestino y páncreas) que proporcionan una regulación por retroalimentación del vaciamiento gástrico.

### Fisiopatología de la gastroparesia

Se cree que la gastroparesia está causada por una disfunción neuromuscular que conduce a un retraso en el vaciamiento gástrico<sup>2</sup>. Esta disfunción puede deberse a alteraciones, tales como una neuropatía autonómica vagal, una neuropatía intrínseca en los nervios excitatorios e inhibitorios, disfunción de células intersticiales de Cajal o neuropatía intrínseca y extrínseca producida por enfermedades virales, diabetes mellitus o enfermedades miopáticas<sup>6</sup>.

Las dos anomalías más frecuentemente descritas han sido la pérdida de expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa y pérdida de células intersticiales de Cajal<sup>6</sup>. La pérdida de células intersticiales de Cajal ha sido ampliamente estudiada, de hecho, en varios estudios se ha demostrado la pérdida de las mismas al analizar biopsias gástricas de pacientes con gastroparesia<sup>7-10</sup>. Además, la pérdida de células intersticiales de Cajal se ha correlacionado con anomalías en la actividad gástrica eléctrica, aunque no se ha correlacionado con una mayor severidad de los síntomas<sup>11</sup>.

### **Epidemiología**

La prevalencia real de la gastroparesia es desconocida, debido a las dificultades de realizar estudios poblacionales adecuados, ya que a pesar de que los síntomas cardinales de la gastroparesia son muy prevalentes en la población, se carece de test fáciles de emplear y disponibles que puedan emplearse de forma generalizada<sup>12</sup>.

En un estudio realizado en Minnesota entre 1996 y 2006 la incidencia de pacientes con criterio de gastroparesia definitiva (definida como retraso en el vaciamiento gástrico medido por gammagrafía estándar y síntomas típicos durante más de 3 meses) ajustada por edad y género osciló entre 6,3 y 17,2 casos por cada 100.000 personas-año, mientras que la prevalencia ajustada por edad fue de 24,2 (37,8 en mujeres, 9,6 en hombres)<sup>13</sup>.

Los estudios muestran una predominancia de la enfermedad en mujeres, con una incidencia y prevalencia hasta cuatro veces mayor que en hombres<sup>1,13,14</sup>. Además, parece ser que la incidencia aumenta con la edad con un pico de incidencia de 10,5 por cada 100.000 en pacientes con edad igual o superior a 60 años<sup>1,13</sup>.

En un estudio que trató de analizar la prevalencia de gastroparesia en pacientes con síntomas compatibles, utilizando gammagrafía para analizar el tiempo de vaciamiento gástrico y cuestionarios específicos validados<sup>12</sup> se estimó una prevalencia del 1,8% en la comunidad. Teniendo en cuenta que la prevalencia de diagnóstico de la gastroparesia es baja (0,02%), se estimó que solo 1 de cada 10 pacientes con gastroparesia será diagnosticado<sup>12</sup>.

### **Etiología**

La etiología de la gastroparesia es multifactorial, siendo las principales categorías la idiopática, la diabética y la farmacológica<sup>15</sup>.

En función de su etiología se puede clasificar a los pacientes con gastroparesia en 8 grandes grupos (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Etiología de la gastroparesia.**

Tabla 1. Etiología de la gastroparesia.	
<b>Idiopática</b>	
Post-quirúrgica	· Cirugía gástrica.
Farmacológica	· Narcóticos · Antidepresivos · Antipsicóticos
Alteraciones intrínsecas de la motilidad intestinal	· Miopatías y neuropatías familiares intestinales. · Distrofia miotónica. · Amiloidosis.
Alteraciones de la inervación extrínseca	· Infecciones (Clostridium Botulinum, Trypanosoma Cruzi, VVZ, VEB, CMV...) · Enfermedades degenerativas del SNA (Guillain-Barré. Shy Drager).
Alteraciones neurológicas	· Enfermedad craneal o de la médula espinal. · Enfermedad de Parkinson. · Esclerosis Múltiple.
Endocrino-metabólicas	· Diabetes mellitus · Hipotiroidismo · Hipoparatiroidismo.
Conectivopatías	· Esclerodermia · Dermatomiositis, · LES · Síndrome de Ehler-Danlos

Tradicionalmente se ha considerado a la diabetes como la principal causa de gastroparesia. Sin embargo, la diabetes es la causa de gastroparesia tan solo en un tercio de los pacientes<sup>14</sup>, siendo la gastroparesia idiopática (GI) la etiología más común, suponiendo un 50% de los casos<sup>16</sup>. Además, estudios poblacionales demuestran que tan solo el 1-5% de los pacientes diabéticos van a desarrollar gastroparesia<sup>17,18</sup>.

La gastroparesia diabética (GD) se desarrolla típicamente en pacientes con diabetes mellitus (DM) de larga evolución ( $\geq 10$  años), generalmente asociada a neuropatía, nefropatía y retinopatía (sobre todo en la DM tipo 1). Si bien la gastroparesia parece ser más común en la tipo 1 que en la tipo 2, la mayor prevalencia de la tipo 2 ha dado lugar a un aumento de pacientes con gastroparesia en esta población. Además, el uso de terapia basada en incretinas en estos últimos pacientes es un factor de riesgo adicional para desarrollar gastroparesia en la DM tipo 2<sup>19</sup>.

El control glucémico podría prevenir o retrasar la progresión de la gastroparesia en pacientes diabéticos. Sin embargo, una vez establecida, la gastroparesia diabética tiende a persistir a pesar de conseguir una glucemia estable<sup>19</sup>.

## Clínica

Los síntomas cardinales de la gastroparesia son: sensación de plenitud postprandial, saciedad precoz, náuseas, vómitos y distensión abdominal<sup>1,15</sup>.

El general, las náuseas suelen aparecer en la mayoría de los pacientes (96%), siendo el síntoma predominante en 29% de los pacientes y asociándose frecuentemente con las comidas (71%); seguido de los vómitos en el 65%. En general, los vómitos se han descrito más frecuentemente en la gastroparesia diabética (81%) que en la gastroparesia idiopática (57%;  $p=0.004$ )<sup>20</sup>.

La sensación de plenitud postprandial y la saciedad precoz también son síntomas comunes en pacientes con gastroparesia, pudiendo ser graves en hasta un 50-60% de los casos<sup>21</sup>.

En cuanto a la distensión abdominal, se ha descrito en aproximadamente el 40% de los pacientes con gastroparesia diabética y se ha asociado con el género femenino, el sobrepeso y la intensidad de otros síntomas asociados a la gastroparesia<sup>22</sup>.

Se han descrito algunos factores asociados a un peor pronóstico de la gastroparesia, entre los que se incluyen: sobrepeso u obesidad, historia de tabaquismo, uso de analgésicos, dolor abdominal moderado a severo, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) severa y depresión moderada a severa<sup>23</sup>.

Por el contrario, los factores predictores de mejoría de los síntomas en 48 semanas incluyeron: edad  $\geq 50$  años, gastroparesia moderada-severa e inicio de gastroparesia tras un pródromo infeccioso<sup>1,23</sup>.

## Diagnóstico

### Evaluación de síntomas

El diagnóstico de gastroparesia se basa tanto en el reconocimiento de síntomas cardinales (sensación de plenitud postprandial, saciedad precoz, náuseas, vómitos y distensión abdominal) como en la identificación de un retraso en el vaciamiento gástrico mediante herramientas adecuadas<sup>1</sup>.

Se han desarrollado diferentes cuestionarios para evaluar la gravedad de la gastroparesia, tales como la escala GCSI (Gastroparesis Cardinal Symptom Index)<sup>24</sup> o la GCSI-DD (Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary)<sup>25</sup>, desarrollada más recientemente. Sin embargo, su uso actual está restringido a ensayos clínicos.

Además, dado que el diagnóstico de gastroparesia se lleva a cabo en pacientes sintomáticos demostrando un retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción mecánica<sup>25</sup>, es importante realizar pruebas diagnósticas para descartarla: gastroscopia, tránsito gastroduodenal o cápsula endoscópica.

Por otra parte, podría ser útil el uso de la manometría gastroduodenal para descartar la presencia de alteraciones miopáticas o neuropáticas, ya que constituye un método validado para la valoración de la acomodación gástrica durante la ingestión

Tabla 2. Escala GCSI.

Subescala	Síntomas	Ninguno	Muy leve	Leve	Moderado	Moderado	Muy severo
Náuseas/ vómitos	Náuseas	0	1	2	3	4	5
	Mareo	0	1	2	3	4	5
	Vómitos	0	1	2	3	4	5
Plenitud/ saciedad precoz	Plenitud gástrica	0	1	2	3	4	5
	Incapacidad para terminar una comida	0	1	2	3	4	5
	Hinchazón tras comer	0	1	2	3	4	5
	Pérdida de apetito	0	1	2	3	4	5
Hinchazón/ distensión	Distensión	0	1	2	3	4	5
	Abdomen visiblemente hinchado	0	1	2	3	4	5

de nutrientes<sup>26</sup>, puesto que permite una medición de cambios en la presión de la luz gástrica mediante catéteres o sensores.

#### Medición del vaciamiento gástrico

La gammagrafía o escintigrafía de vaciamiento gástrico de un alimento sólido radiomarcado, constituye actualmente el método más aceptado para identificar el retraso en el vaciamiento gástrico, considerándose el gold-standard<sup>15</sup>. El procedimiento estandarizado consiste en la grabación de la cámara gástrica durante 4 horas mediante una  $\gamma$ -cámara anteroposterior, tras la ingestión de clara de huevo marcada con Tc-99m<sup>27</sup>. La  $\gamma$ -cámara detecta radioactividad gástrica en el periodo postprandial, definiéndose como retraso en el vaciamiento gástrico, como más de un 10% a las 4 horas<sup>1</sup>. Se trata de una técnica relativamente sencilla, no invasiva y precisa, que permite la valoración de alimentos sólidos y líquidos; sin embargo, tiene inconvenientes entre los que destacan su baja disponibilidad y elevado coste, así como la exposición a dosis de radiación<sup>1</sup>

El test del aliento con C13 también puede emplearse para medir el vaciamiento gástrico de forma indirecta, ya que ha demostrado una gran correlación con la gammagrafía<sup>28</sup>. Se basa en la utilización del ácido octanoico (un ácido graso de cadena larga) o la espirulina (un alga comestible) que pueden agregarse a una comida sólida<sup>15</sup>. Una vez que los substratos orgánicos son digeridos y absorbidos en el intestino delgado, se metabolizan en el hígado y el C13 se excreta por los pulmones, por lo que puede ser cuantificado mediante espectrometría de masas<sup>1</sup>. Se trata de una técnica no invasiva, sencilla y relativamente económica, aunque tiene limitaciones, principalmente en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano o con enfermedades hepáticas y pulmonares, donde se puede afectar su interpretación.

Recientemente se ha aprobado el uso de la telemetría mediante cápsula (Wireless Motility Capsule) Smartpill®. Se trata de una técnica no invasiva que permite la medición indirecta del

vaciamiento gástrico y los tiempos de tránsito intestinales, mediante la ingestión de una cápsula que graba el pH, presión y señales de temperatura, que se analizan mediante un receptor externo. Se ha descrito una correlación del 73% y una sensibilidad y especificidad similares a la gammagrafía, lo que lo hace adecuado para la evaluación clínica del retraso en el vaciamiento gástrico.

Otras técnicas utilizadas para medir el vaciamiento gástrico son la resonancia magnética y la ecografía, puesto que permiten medir el flujo líquido transpilórico y volúmenes gástricos, aunque su uso se ha limitado a ensayos clínicos. La identificación de bezoares o residuos alimentarios tras el ayuno nocturno constituyen un signo indirecto de motilidad gástrica anormal<sup>1</sup>.

#### Tratamiento. Generalidades.

##### Medidas higiénico-dietéticas

A pesar de no existir estudios validados que analicen estas medidas, se pueden realizar algunas recomendaciones generales en los pacientes diagnosticados de gastroparesia.

En primer lugar, es necesario reducir la cantidad de alimento en cada ingesta, siendo recomendable realizar unas 4-5 comidas al día poco abundantes, evitando las ingestas hipercalóricas.

Se aconseja también aumentar la proporción de nutrientes que se ingieren en forma líquida, ya que el vaciamiento gástrico de líquidos es más rápido y suele estar preservado en las formas moderadas. Un estudio aleatorizado<sup>29</sup> de pacientes con GD demostró una mejoría de los síntomas de náuseas, vómitos, plenitud y distensión postprandial en aquellos que llevaron a cabo una dieta basada en alimentos sólidos fragmentados en pequeñas porciones.

Se recomienda igualmente una dieta baja en grasas y fibras no digeribles, ya que retrasan el vaciamiento gástrico y favorecen la formación de bezoares.

Además, habrá que evitar aquellos alimentos o hábitos que puedan empeorar la sintomatología, como las bebidas con gas o el consumo de alcohol o tabaco, ya que disminuyen la contractilidad antral<sup>30</sup>.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que muchos de estos pacientes no se nutren adecuadamente por la limitación que supone la clínica que presentan. Se ha comprobado que hasta un 60% de los pacientes con gastroparesia asocian déficits nutricionales (vitaminas, minerales...), e ingieren menos del 60% de las calorías diarias recomendadas<sup>31</sup>.

Por todo ello es fundamental prestar atención a la dieta, asegurando un adecuado aporte nutricional e indicando las recomendaciones para conseguir un adecuado control de los síntomas.

#### Control glucémico

Mantener las cifras de glucemia dentro de los valores normales es fundamental para los pacientes con GD. Aunque son necesarios estudios que confirmen los beneficios de la euglucemia a largo plazo, se ha comprobado que la hiperglucemia retrasa el vaciamiento gástrico<sup>32</sup>, incluso en ausencia de trastornos motores, y que disminuye la respuesta a procinéticos<sup>33</sup>.

Por otro lado, un buen control de los niveles de glucosa en sangre aumenta la contractilidad antral, mejora las disrritmias gástricas y acelera el vaciamiento gástrico.

### **Tratamiento farmacológico**

#### Procinéticos

Los fármacos procinéticos aumentan la contractilidad antral, corrigen las disrritmias gástricas y mejoran la coordinación antroduodenal<sup>34</sup>. De esta forma, aceleran el vaciamiento gástrico y mejoran las náuseas, vómitos y sensación de plenitud postprandial. Suelen administrarse unos 20-30 minutos antes de las principales comidas para lograr un efecto óptimo, pudiéndose administrar una dosis antes del descanso nocturno para aliviar los síntomas.

La respuesta al tratamiento se monitoriza mediante la mejoría de los síntomas, ya que no existe una buena correlación entre ésta y la aceleración del vaciamiento gástrico<sup>35</sup>.

Dependiendo de su mecanismo de acción, podemos clasificar los procinéticos en antagonistas del receptor D2 de dopamina, agonistas del receptor de serotonina (5-HT4), inhibidores de la colinesterasa, fármacos similares a la motilina y fármacos similares a la grelina. Sin embargo, muchos de ellos presentan múltiples mecanismos de acción.

**Antagonistas del receptor D2 de dopamina:** metoclopramida, domperidona, cleboprida, cinitaprida y cisaprida.

La metoclopramida se emplea a dosis de 10-20 mg antes de desayuno, almuerzo y cena. Tiene un efecto antagonista D2 y agonista 5-HT4, consiguiendo una acción antiemética y procinética<sup>36</sup>. Es el fármaco de primera línea para tratar los síntomas de gastroparesia, habiéndose demostrado su eficacia en la mejoría de los síntomas, aunque no siempre se vea reflejado en una mejoría del vaciamiento gástrico. Sin embargo, a pesar de que se trata de una patología crónica, no se recomienda su uso más allá de 12 semanas<sup>37</sup>. Esto se debe fundamentalmente a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), lo que explica sus efectos adversos centrales antidopaminérgicos, como distonía, inquietud, depresión, temblor y otros efectos extrapiramidales más severos, como la discinesia tardía. Estos efectos secundarios pueden restringir su uso hasta en el 30-40% de los pacientes<sup>38</sup>.

La domperidona es un antagonista específico del receptor D2 y se administra también en dosis de 10-20 mg antes de las principales comidas. Consigue igualmente un efecto procinético y antiemético, con la ventaja de que no atraviesa fácilmente la BHE, por lo que son mucho menos probables los efectos extrapiramidales y neuropsiquiátricos que con el uso de metoclopramida. Por ello es el fármaco de elección para el tratamiento de la gastroparesia en pacientes con enfermedad de Parkinson u otras patologías que predispongan al extrapiramidalismo<sup>39</sup>. En ensayos controlados con placebo de pacientes con GD se ha comprobado que alivia los síntomas y aumenta el vaciamiento gástrico tanto de sólidos como de líquidos, aunque la mejoría clínica parece estar en relación con su efecto antiemético más que con su acción procinética. De hecho, sus efectos procinéticos pueden ser pasajeros, oscilando entre las 6 semanas y el año<sup>39-41</sup>. Entre sus reacciones adversas destaca el riesgo de arritmias por prolongación del intervalo QT y la hiperprolactinemia, que puede llevar a galactorrea y alteraciones menstruales.

La cinitaprida es también un antagonista D2 y agonista 5-HT4 que aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y tiene actividad gastrocinética. En un ensayo cruzado controlado con placebo<sup>42</sup> se comprobó que a dosis de 1 mg antes de las comidas facilita el vaciamiento gástrico y mejora la clínica en pacientes con dispepsia funcional tipo dismotilidad y enlentecimiento del vaciamiento gástrico. Puede prolongar el QT, con el consiguiente riesgo de arritmias, por lo que se desaconseja su uso en pacientes que tomen fármacos que puedan afectar a este intervalo. No obstante, es más seguro que la cisaprida, actualmente solo disponible en España como uso compasivo.

**Agonistas del receptor 5-HT4:** prucaloprida, velusetrag

La prucaloprida es un agonista 5-HT4 que carece de efectos adversos cardiacos. Carbone F et al desarrollaron un ensayo cruzado con placebo en 34 pacientes con gastroparesia, utilizando dosis de 2 mg al día durante 4 semanas. Se comprobó que la prucaloprida fue superior a placebo en la disminución de los síntomas y en la mejora del vaciamiento gástrico y la calidad de vida<sup>43</sup>.

El velusetrag es un agonista supraselectivo 5-HT4 con efectos procinéticos. En un estudio de búsqueda de dosis controlado con placebo en pacientes sanos y con estreñimiento, se evidenció

que dosis de 30-50 mg al día, mejoraban el vaciamiento gástrico y el tránsito colónico<sup>44</sup>.

### **Inhibidores de la colinesterasa.**

La acotiamida es un inhibidor de la colinesterasa y antagonista presináptico de receptores muscarínicos. En un ensayo multicéntrico controlado por placebo desarrollado en Japón en 897 pacientes con dispepsia funcional se ha comprobado que a dosis de 100 mg cada 8 horas es superior a placebo en la mejoría de la plenitud postprandial, la saciedad precoz y la distensión abdominal; tres síntomas dispépticos sugestivos de gastroparesia<sup>45</sup>. Hasta el momento no se han desarrollado ensayos en Europa con este fármaco.

### **Agentes similares a la motilina.**

En este grupo se incluyen algunos macrólidos, como la eritromicina, que tienen un efecto procinético al actuar sobre los receptores de motilina. A través de este mecanismo de acción, aumentan la amplitud de las contracciones gástricas, acelerando el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética, idiopática y postvagotomía<sup>46-47</sup>. El efecto procinético de la eritromicina es mucho mayor por vía intravenosa que oral, administrándose a dosis de 3 mg/kg cada 8 horas. Sin embargo, sus efectos adversos incluyen dolor abdominal, náuseas y vómitos, por lo que su uso se limita a pacientes hospitalizados o con exacerbaciones clínicas que impliquen la intolerancia oral<sup>48</sup>.

### **Agentes similares a la grelina.**

La relamorelina es un agonista sintético del receptor de grelina que estimula las contracciones gástricas mejorando el vaciamiento del estómago. En pacientes con gastroparesia diabética moderada-severa, se ha demostrado que acelera el vaciamiento gástrico de sólidos<sup>49</sup>, consiguiéndose en estudios de fase II una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas cardinales de gastroparesia en comparación con placebo mediante la administración subcutánea de una dosis de 10-30 µg dos veces al día<sup>50,51</sup>.

### Antieméticos

Los antieméticos pueden utilizarse en monoterapia o como coadyuvantes de los procinéticos, aunque suele preferirse el uso de aquellos que tienen un doble mecanismo de acción, como la metoclopramida. Entre ellos encontramos los derivados de las benzamidas (domperidona), las fenotiacinas, los antagonistas del receptor de serotonina y los antagonistas de la neuroquinina.

Las fenotiacinas (clorpromazina) son neurolépticos de baja potencia que actúan bloqueando el receptor D2 de dopamina<sup>52</sup>, pero también los receptores alfa-adrenérgicos y colinérgicos. Por ello, además de sus efectos antieméticos pueden producir sedación y extrapiramidalismo.

Los antagonistas del receptor de serotonina (5-HT<sub>3</sub>), como el ondansetrón o granisetron, son útiles en el tratamiento y profilaxis de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia o en el postoperatorio<sup>53</sup>. Pueden prescribirse en aquellos pacientes con dismotilidad y predominio de las náuseas y vómitos donde los

procinéticos aumenten el riesgo cardíaco. Sin embargo, no existen estudios que demuestren su utilidad en la gastroparesia, por lo que se recomienda usarlos de forma puntual e individualizada. Pueden administrarse por vía oral, intravenosa o mediante parches.

El aprepitant es un antagonista de la neuroquinina que aumenta la acomodación gástrica, mejorando algunos síntomas de gastroparesia, aunque no afecta al vaciamiento gástrico<sup>54,55</sup>. El tradipitant es otro fármaco de la misma familia que ha demostrado ser eficaz en el control de las náuseas moderadas a severas en pacientes con gastroparesia<sup>56</sup>.

### Neuromoduladores

La levosulpirida es un antipsicótico antagonista dopaminérgico y agonista 5-HT<sub>4</sub>, que a dosis baja (25 mg antes de las comidas) tiene un efecto antiemético y procinético, mejorando la sintomatología en pacientes con gastroparesia con un buen perfil de seguridad<sup>57-58</sup>.

Se han publicado resultados diversos sobre el uso de antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina...) en pacientes con gastroparesia. Algunos estudios retrospectivos<sup>59</sup> muestran mejoría de las náuseas y vómitos de pacientes diabéticos. Sin embargo, un estudio prospectivo multicéntrico publicado en 2015 recoge que la amitriptilina mejoró la clínica de pacientes con dispepsia funcional, pero no se consiguió respuesta en aquellos con retraso en el vaciamiento gástrico<sup>60</sup>. En caso de utilizarse debe emplearse la mínima dosis eficaz para evitar efectos secundarios, siendo razonable una posología de 10-25 mg por la noche e ir aumentando progresivamente hasta 50-100 mg si fuera necesario.

La buspirona, es un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Se ha comprobado que a dosis de 10 mg antes de las comidas mejora la acomodación gástrica y los síntomas posprandiales independientemente de su efecto ansiolítico<sup>61</sup>.

Por último, se ha visto que la mirtazapina, un antidepresivo con actividad adrenérgica y serotoninérgica, mejora las náuseas, vómitos y pérdida de apetito en pacientes con gastroparesia refractaria empleando dosis de 15 mg al día<sup>62</sup>.

## **Estimulador eléctrico gástrico (GES)**

El GES consta de un generador de impulsos subcutáneo y dos cables insertados en la muscular propia de curvatura mayor, a unos 10 cm proximal al píloro. Su mecanismo de acción exacto se desconoce, ya que la configuración del grado de estimulación actual no altera el vaciamiento gástrico.

Su indicación se limita fundamentalmente a enfermos con gastroparesia crónica refractaria a otros tratamientos médicos, pudiéndose implantar un GES temporal para valorar la respuesta previamente a la colocación de un dispositivo permanente. También pueden beneficiarse de un GES temporal pacientes con gastroparesia farmacológica, secundaria a neoplasias malignas o con comorbilidades graves.

El primer ensayo controlado aleatorizado llevado a cabo con 33 pacientes demostró una disminución de la frecuencia de los vómitos durante los periodos de encendido del dispositivo<sup>63</sup>.

Un estudio retrospectivo de 48 pacientes evidenció una mejora de los síntomas digestivos altos, del control glucémico y de la calidad de vida con el uso de GES de alta frecuencia de estimulación<sup>64</sup>. También se ha registrado una menor necesidad de procinéticos y antieméticos en pacientes con GES<sup>65</sup>.

Sin embargo, aunque varios ensayos demuestran mejoría de los síntomas de gastroparesia con el uso de GES, en varios de ellos no se ha demostrado una reducción significativa durante los periodos de encendido versus periodos de apagado<sup>63,66</sup>.

Por tanto, con los estudios publicados hasta la fecha, no se puede recomendar de forma generalizada la implantación de GES en pacientes con gastroparesia.

### Inyección de toxina botulínica

El vaciamiento gástrico se basa en la coordinación entre las fuerzas propulsoras proximales del fundus gástrico, las contracciones antrales distales y la resistencia funcional que ejerce el píloro. Los estudios manométricos de pacientes con GD muestran periodos prolongados de aumento del tono pilórico, fenómeno conocido como piloroespasmo<sup>67</sup>. La toxina botulínica es un inhibidor de la transmisión neuromuscular, que teóricamente podría mejorar la disfunción pilórica existente en estos pacientes.

Aunque su uso está aceptado, solo dos pequeños ensayos controlados aleatorizados que no alcanzaron potencia suficiente han evaluado su eficacia, no mostrando diferencias en la mejoría de los síntomas frente a la inyección de placebo<sup>68,69</sup>.

Sin embargo, un estudio abierto sobre 180 pacientes mostró que la inyección de 200 UI frente a la dosis convencional de 100 UI mejoró la clínica y el vaciamiento gástrico en mujeres con gastroparesia idiopática menores de 50 años<sup>70</sup>.

Con todo lo anterior, la conclusión general es que actualmente no existe evidencia clínica que apoye el uso generalizado de las inyecciones de toxina botulínica en pacientes con gastroparesia, aunque un subconjunto específico de estos pacientes sí podría responder a este tratamiento.

### Tratamiento quirúrgico y pilorotomía endoscópica (G-POEM)

Existen pocos estudios controlados sobre el tratamiento quirúrgico de la gastroparesia diabética o idiopática. La cirugía solo se indica como último recurso en pacientes con clínica refractaria a todo tratamiento, intensa éstasis gástrica y complicaciones asociadas como malnutrición severa o episodios de aspiración<sup>71</sup>. La técnica que suele realizarse es una gastrectomía parcial con gastroyeyunostomía

en Y de Roux, con datos de respuesta poco alentadores en casi todos los estudios publicados<sup>72</sup>.

La piloromiectomía gástrica endoscópica por vía oral (G-POEM) es una técnica endoscópica que consiste en realizar una mucosotomía gástrica sobre curvatura mayor, a unos 4-5cm del píloro. A través de este orificio se tuneliza la submucosa hasta alcanzar el arco pilórico, realizándose a este nivel una piloromiectomía completa, con cierre posterior de la mucosotomía mediante clips. Las complicaciones más frecuentes son secundarias al propio procedimiento (hemorragia, úlcera gástrica, capnoperitoneo).

La mayoría de los estudios publicados sobre esta técnica, recogen datos de seguimiento a 3 a 6 meses, con una tasa de respuesta clínica del 70-80%, mejoría del vaciamiento gástrico que oscila entre el 4-64% y una disminución en el número de visitas a urgencias y necesidad de hospitalización<sup>73,74</sup>. Tiene una eficacia similar a la piloroplastia quirúrgica, pero con una menor morbimortalidad perioperatoria<sup>75</sup>.

Son predictores de respuesta a la piloromiectomía una miotomía óptima (2,5-3cm de incisión en la capa muscular pilórica), la identificación de piloroespasmos mediante planimetría de impedancia (EndoFlip) y la buena respuesta transitoria a la inyección intrapilórica de toxina botulínica<sup>76,77</sup>.

No obstante, son necesarios estudios controlados y con seguimiento a largo plazo para evaluar su eficacia.

### Mensajes prácticos

- Las causas más frecuentes son: idiopática, diabética y farmacológica.
- El dolor abdominal es muy prevalente y empeora el pronóstico.
- La técnica diagnóstica Gold-Standard de la gastroparesia es la Escintigrafía con radioisótopos.
- El Test de aliento con C13 y la cápsula Smartpill® son alternativas para medir el vaciamiento gástrico, si están disponibles.
- Las terapias iniciales con eficacia demostrada son: los procinéticos (metoclopramida, domperidona) y los neuromoduladores (levosulpirida, mirtazapina).
- Los antidepresivos tricíclicos son ineficaces para mejorar los síntomas de la gastroparesia.
- En casos refractarios los antieméticos antineurocinina como aprepitant y los procinéticos serotoninérgicos como prucalopride pueden ser eficaces.
- Los relajantes fúndicos (buspirona, acotiamida) están en fase de investigación, con resultados prometedores.
- El estimulador eléctrico y la toxina botulínica a dosis altas pueden ser útiles en casos muy seleccionados.

- Las terapias intervencionistas sobre el esfínter pilórico como la piloroplastia laparoscópica y la miotomía pilórica endoscópica (G-POEM) pueden ser efectivas en un subconjunto de pacientes con disfunción pilórica.

14. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Jiernan B MR. Demography, Clinical Characteristics, Psychological and Abuse Profiles, Treatment, and Long-Term Follow-up of Patients with Gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 1998;43:2398–2404.

15. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004;127:1589–1591.

16. Parkman H, Yates K, Hasler W, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ, Farrugia G, Koch K, Calles J, Abell TL, Lee L, Unalp-Arida A, Tonascia J HF. Similarities and Differences between Diabetic and Idiopathic Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:1056–1134.

17. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:82–88.

18. Syed AR, Wolfe MM, Calles-Escandon J. Epidemiology and Diagnosis of Gastroparesis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54:50–54.

19. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2011;9:5–12; quiz e7.

20. Henry P. Parkman, Erin Hallinan, William L. Hasler, Gianrico Farrugia, Kenneth L. Koch, Jorge Calles, William J. Snape, Thomas L. Abell, Irene Sarosiek, Richard W. McCallum, Linda Nguyen, Pankaj J. Pasricha, John Clarke, Laura Miriel, Linda Lee, James Ton FH. Nausea and Vomiting in Gastroparesis: Similarities and Differences in Idiopathic and Diabetic Gastroparesis The NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC)\* Abstract. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2016;28:1902–1914. Available from: file:///C:/Users/Carla Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf%0Afile:///Users/paulagamero/Downloads/nihms772425.pdf

21. Parkman H, Hallinan E, Hasler W, Farrugia G, Koch K, Nguyen L, Snape W AT. Early Satiety and Postprandial Fullness in Gastroparesis Correlate with Gastroparesis Severity, Gastric Emptying, and Water Load Testing. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:12981.

22. Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, Nguyen L, Abell TL, Koch KL, et al. Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1492–1502.

23. Pasricha PJ, Yates KP, Nguyen L, Clarke J, Abell TL, Farrugia G, et al. Outcomes and Factors Associated With Reduced Symptoms in Patients With Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2015;149:1762-1774.e4.

24. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, et al. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: The Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:141–150.

25. Revicki DA, Camilleri M, Kuo B, Szarka LA, McCormack J, Parkman HP. Evaluating symptom outcomes in gastroparesis clinical trials: Validity and responsiveness of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD). *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:456–463.

## Bibliografía

1. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: A turning point in understanding and treatment. *Gut.* 2019;68:2238–2250.

2. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, et al. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:41.

3. Goyal RK, Guo Y, Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31:e13546.

4. Hellström PM, Grybäck P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:397–407.

5. Hunt JN, Smith JL, Jiang CL. Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. *Gastroenterology.* 1985;89:1326–1330.

6. Kim BJ, Kuo B. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: A Blurring Distinction of Pathophysiology and Treatment. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;25:27–35.

7. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, Bernard CE, Fausone-Pellegrini MS, Smyrk TC, et al. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2011;140:1575-1585.e8.

8. Grover M, Bernard CE, Pasricha PJ, Parkman HP, Gibbons SJ, Tonascia J, et al. Diabetic and idiopathic gastroparesis is associated with loss of CD206-positive macrophages in the gastric antrum. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:e13018.

9. Wang X-Y, Huizinga JD, Diamond J, Liu LWC. Loss of intramuscular and submuscular interstitial cells of Cajal and associated enteric nerves is related to decreased gastric emptying in streptozotocin-induced diabetes. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:1095-e92.

10. Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum RW. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:102–108.

11. Lin Z, Sarosiek I, Forster J, Damjanov I, Hou Q, McCallum RW. Association of the status of interstitial cells of Cajal and electrogastrogram parameters, gastric emptying and symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:56–61, e10.

12. Rey E, Choung RS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ, Locke GR. Prevalence of hidden gastroparesis in the community: The gastroparesis “iceberg.” *Neurogastroenterol Motil.* 2012;18:34–42.

13. Jung H, Choung RS, Iii GRL, Schleck CD, Alan R, Szarka LA, et al. gastroparesis in Olmsted County , Minnesota from 1996 to 2006. *Gastroenterology.* 20;136:1225–1233.



26. Storlid EL, Hausken T, Lied GA, Gilja OH, Hatlebakk JG. Gastric accommodation in healthy subjects studied by ultrasound, manometry, and impedancemetry. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:1–10.
27. Contreras-Contreras K, Villanueva-Pérez RM, Menez-Díaz DG, Iwasaki-Otake LE, González-Díaz JI, Mendoza-Vásquez RG. [Standardization of gastric emptying scintigraphy with egg white labeled with <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54:746–751.
28. Viramontes BE, Kim DY, Camilleri M, Lee JS, Stephens D, Burton DD, et al. Validation of a stable isotope gastric emptying test for normal, accelerated or delayed gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil.* 2001 Dec;13:567–574.
29. Olausson EA, Störsrud S, Grundin H, et al. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:375–385.
30. Miller G, Palmer KR, Smith B, et al. Smoking delays gastric emptying of solids. *Gut.* 1989;30:50-53.
31. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, et al. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* 2011;141:486–498.
32. 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;33:675-680.
33. Petaikis IE, Vrachassotakis N, Sciacca V, et al. Hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of solid phase gastric emptying in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:396-403.
34. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Treatment of Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004;127:1592-622.
35. Talley NJ. Diabetic gastropathy and prokinetics. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 264-271.
36. Longstreth GF, Malagelada J-R, Kelly KA. Metoclopramide stimulation of gastric motility and emptying in diabetic gastroparesis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 195-196.
37. Perkel MS, Moore C, Hersh T, et al. Methoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying: a randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci.* 1979;24:662-666.
38. Park M, Camilleri M. Gastroparesis: clinical update. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1129-1139.
39. 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: 1230-1234.
40. 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.
41. 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: 1069-1075.
42. Portincasa P, Mearin F, Robert M, Plazas MJ, Mas M, Heras J. Eficacia y tolerabilidad de cinitaprida en el tratamiento de los pacientes con dispepsia funcional y vaciamiento gástrico enlentecido. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(10):669–676.
43. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, et al. Prucalopride in gastroparesis: a randomized placebo-controlled cross-over study. *Am J Gastroenterol.* In Press 2019.
44. Effects of Velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:42–51.
45. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut* 2012;61:821–828.
46. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med.* 1990;322:1028-1031.
47. Ramírez B, Eaker EY, Drane WE, et al. Erythromycin enhances gastric emptying in patients with gastroparesis after vagotomy and antrectomy. *Dig Dis Sci.* 1994;39:2295-2300.
48. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993;88:203–207.
49. Shin A, Camilleri M, Busciglio I, et al. Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist, RM-131, in type 2 diabetic women with delayed gastric emptying: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diabetes Care* 2013;36:41–48.
50. Camilleri M, McCallum RW, Tack J, et al. Efficacy and safety of relamorelin in diabetics with symptoms of gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2017;153:1240–1250.
51. Lembo A, Camilleri M, McCallum R, et al. Relamorelin reduces vomiting frequency and severity and accelerates gastric emptying in adults with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2016;151:87–96.
52. Quigley EMM, Hasler W, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2001; 120: 263-286.
53. Gilmore J, D'Amato S, Griffith N, et al. Recent advances in antiemetics: new formulations of 5HT<sub>3</sub>-receptor antagonists. *Cancer Manag Res* 2018;10:1827–1857.
54. Jacob D, Busciglio I, Burton D, et al. Effects of NK1 receptors on gastric motor functions and satiation in healthy humans: results from a controlled trial with the NK1 antagonist aprepitant. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;313:G505–G510.
55. Pasricha PJ, Yates KP, Sarosiek I, et al. Aprepitant has mixed effects on nausea and reduces other symptoms in patients with gastroparesis and related disorders. *Gastroenterology* 2018;154:65–76.

56. Carlin JL, Lieberman VR, Dahal A, et al. 951d – Tradipitant, a novel NK-1 receptor antagonist, significantly improved nausea and other symptoms of gastroparesis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Gastroenterology* 2019;156:S-1510–S-1511.
57. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, et al. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1997;20:55–58.
58. Mansi C et al. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:561–569.
59. Sawhney MS, Prakash C, Lustman PJ, Clouse RE. Tricyclic antidepressants for persistent or recurrent vomiting in diabetic patients (abstr). *Gastroenterology* 2001;120: A243.
60. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2015;149:340–349.
61. Tack J, Janssen P, Masaoka T, et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1239–1245.
62. Malamood M, Roberts A, Kataria R, et al. Mirtazapine for symptom control in refractory gastroparesis. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1035–1041.
63. Abell T, McCallum R, Hocking M, et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003;125:421–428.
64. Lin Z, Forster J, Sarosiek I, et al. Treatment of diabetic gastroparesis by high-frequency gastric electrical stimulation. *Diabetes Care* 2004;27:1071–1076.
65. Lin Z, McElhinney C, Sarosiek I, et al. Chronic gastric electrical stimulation for gastroparesis reduces the use of prokinetic and/or antiemetic medications and the need for hospitalizations. *Dig Dis Sci* 2005;50:1328–1334.
66. McCallum RW, Sarosiek I, Parkman HP, et al. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms of idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:815–e636.
67. Mearin F, Camilleri M, Malagelada J-R. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 1986; 90: 1919-1925.
68. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1251–1258.
69. Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, et al. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 2008;103:416–423.
70. Coleski R, Anderson MA, Hasler WL. Factors associated with symptom response to pyloric injection of botulinum toxin in a large series of gastroparesis patients. *Dig Dis Sci* 2009;54:2634–2642.
71. Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2122-2129.
72. Quigley EMM, Hasler W, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2001; 120: 263-286.
73. Mekaroonkamol P, Dacha S, Patel V, et al. Outcomes of per oral endoscopic pyloromyotomy in the United States. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019;29:151–160.
74. Mekaroonkamol P, Dacha S, Wang L, et al. Gastric peroral endoscopic pyloromyotomy reduces symptoms, increases quality of life, and reduces health care use for patients with gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:82–89.
75. Landreaneau JP, Strong A, El-Hayek K, et al. Laparoscopic pyloroplasty versus endoscopic per-oral pyloromyotomy for the treatment of gastroparesis. *Surg Endosc* 2019;33:773-781
76. Malik Z, Sankineni A, Parkman HP. Assessing pyloric sphincter pathophysiology using EndoFLIP in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015;27:524–531.
77. Rodriguez JH, Haskins IN, Strong AT, et al. Per oral endoscopic pyloromyotomy for refractory gastroparesis: initial results from a single institution. *Surg Endosc* 2017;31:5381–5388.