

# De la fisiología del vaciamiento gástrico al entendimiento de la gastroparesia

## From the physiology of gastric emptying to the understanding of gastroparesis

Alberto Rodríguez Varón, MD,<sup>1</sup> Julio Zuleta, MD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Profesor titular de Medicina Interna y Gastroenterología Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Internista Gastroenterólogo. Gastroenterólogo Clínico Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 15-05-10  
Fecha aceptado: 26-05-10

### FISIOLOGÍA DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO NORMAL

El estómago es el segmento del tracto gastrointestinal en el que tienen inicio las principales funciones de secreción y digestión del tubo digestivo; sin embargo, la función más crítica e importante del estómago en la fisiología digestiva está dada por la actividad motora gástrica (AMG).

La AMG normal es controlada por diversos estímulos extrínsecos e intrínsecos, y la principal regulación extrínseca está dada por la innervación vagal; aunque la mayoría de los eferentes vagales que llegan al estómago son excitatorios, algunas terminaciones nerviosas vagales producen estímulos inhibitorios a través de neurotransmisores como el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo (PIV). Los estímulos intrínsecos provienen del sistema nervioso entérico y son importantes en la coordinación de la función motora gástrica con segmentos más distales del tracto digestivo, especialmente en el periodo interdigestivo (figura 1). Estas neuronas mientéricas también se comunican con las diferentes células marcapasos del tracto digestivo conocidas como las células de Cajal y que se localizan en la capa muscular circular del estómago y el intestino proximal.

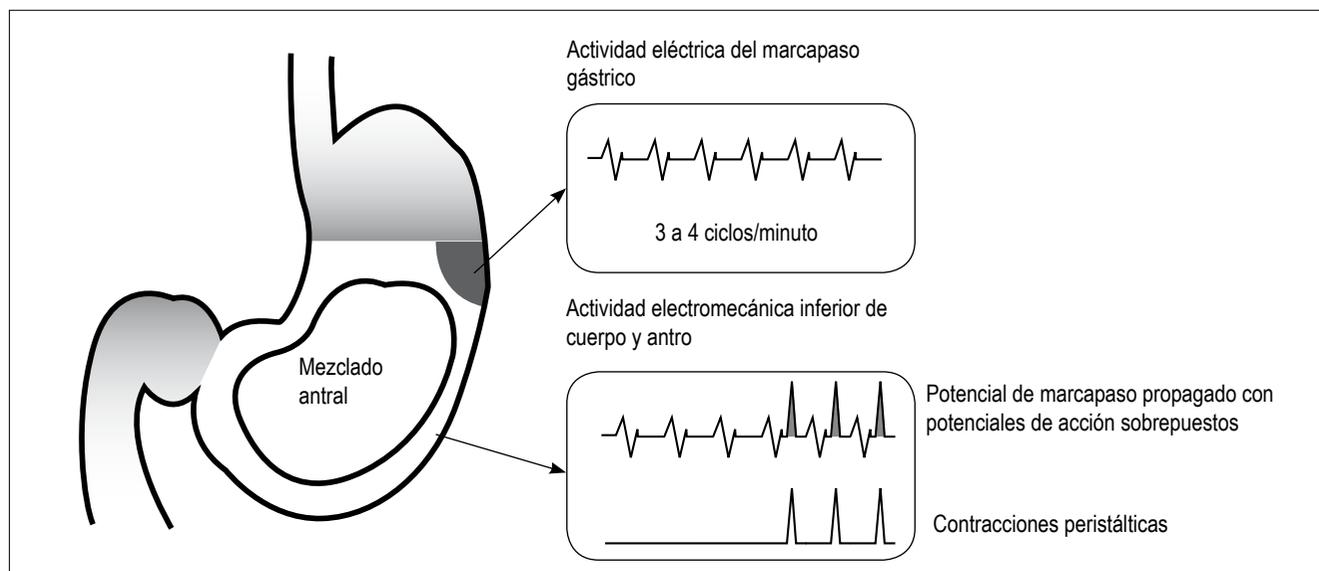
La AMG tiene tres componentes fundamentales y aunque cada uno de estos fenómenos tiene momentos y mecanismos independientes, solo se logra un vaciamiento gástrico adecuado cuando existe una integración funcional de las tres actividades (1-4).

### Actividad de reservorio gástrico

Esta actividad motora tiene por objeto almacenar el contenido alimenticio para que pueda ser procesado por el estómago y entregado al duodeno en las cantidades adecuadas, con el fin de no saturar los mecanismos de digestión y absorción del intestino.

Cuando el alimento ingerido entra en la cavidad gástrica, se genera un reflejo vago-vagal cuyo eferente (mediado por la liberación de óxido nítrico y PIV) disminuye el tono en la pared muscular, principalmente del estómago proximal (por inhibición de las ondas lentas sostenidas), que permite la acomodación del alimento sin generar aumentos de la presión intragástrica. La relajación máxima del estómago almacena hasta 1,5 litros de contenido (figura 2a).

La distensión gástrica también genera reflejos que contribuyen al inicio de procesos fisiológicos en segmentos distales del tracto digestivo y es importante en la generación de la sensación de saciedad.



**Figura 1.** Actividad mioeléctrica gástrica.

### Actividad de mezcla y vaciamiento postprandial

Durante esta fase ocurren diferentes mecanismos de mezcla y trituración de nutrientes para formar el quimo, y la evacuación del mismo hacia el intestino a una tasa acorde con la capacidad digestiva y absorbente intestinal; en condiciones normales, el estómago entrega al intestino aproximadamente 200 kcal por hora.

En respuesta a la distensión, en la región proximal del cuerpo gástrico se originan ondas de contracción peristálticas con una frecuencia de 3 a 4 por minuto, que en su inicio son débiles pero se propagan distalmente y aumentan progresivamente su intensidad que es máxima al llegar al antro, y logran una contracción casi completa del píloro. Por efecto de esta actividad contráctil el alimento se desplaza distalmente hasta llegar al píloro que se encuentra contraído lo que genera un movimiento de retroimpulsión que es fundamental en el proceso de mezcla, trituración y homogenización de los alimentos hasta que alcanzan la consistencia de quimo (figura 2b).

Durante esta actividad contráctil postprandial, las partículas que alcanzan la consistencia de quimo logran pasar a través del píloro que conserva una luz residual de 2-3 mm de diámetro. De la misma forma, a pesar de la contracción tónica del píloro este conserva una luz suficiente para permitir el vaciamiento de líquidos, que se produce tempranamente en el periodo postprandial gracias al gradiente de presión gastroduodenal que se genera.

La cantidad de alimento que es transformada en quimo y evacuada del estómago durante el periodo postprandial depende del volumen ingerido, su solubilidad, la cantidad

de líquido ingerido, la secreción gástrica y el grado de mezcla y trituración alcanzado.

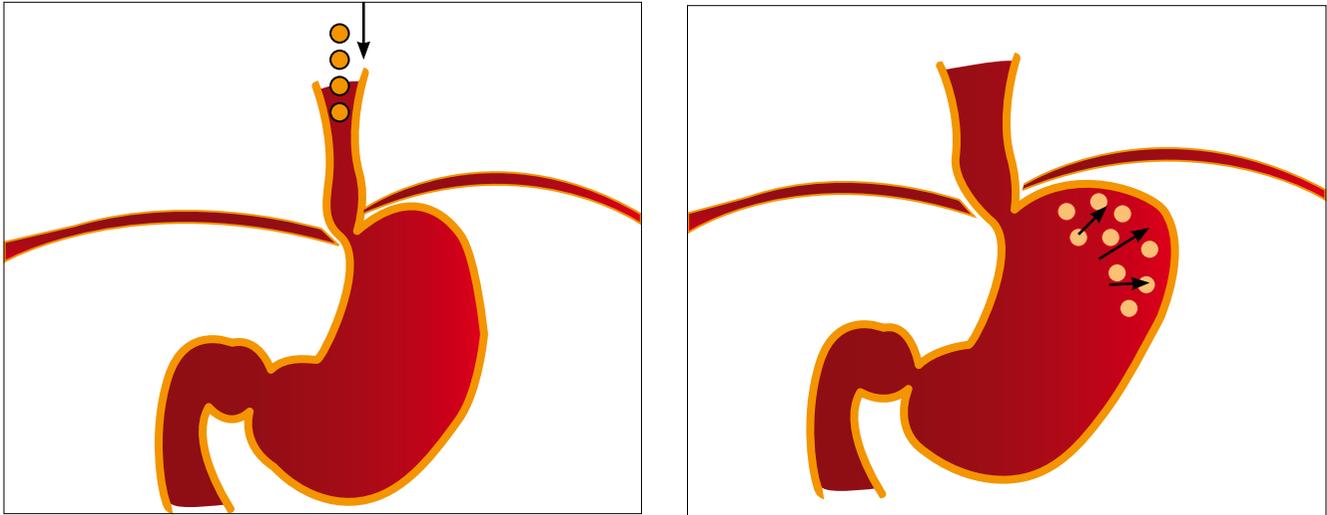
La actividad motora postprandial tiene una duración variable que depende del volumen y las características físico-químicas de los alimentos ingeridos. El tiempo máximo de actividad motora postprandial es aproximadamente de 120 minutos.

### Actividad de vaciamiento interprandial

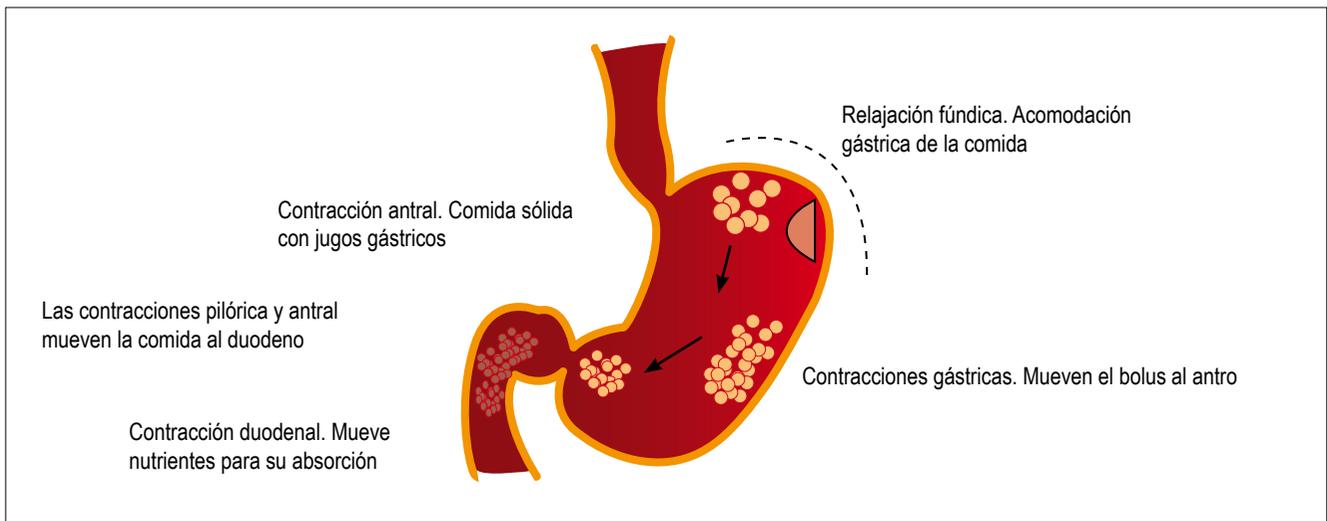
Una vez finaliza el periodo postprandial, la AMG, al igual que otros segmentos del intestino se realiza bajo el control del complejo motor migratorio (CMM) (figura 3).

La actividad motora del CMM se presenta en forma de ciclos que tienen una duración de aproximadamente 100 minutos y consta de tres fases, la fase I constituye el 50-60% del ciclo y se caracteriza por una casi inactividad, solo con algunas ondas contráctiles ocasionales que no generan movimientos propulsivos; en la fase II que constituye un 20-30% del ciclo aumenta la frecuencia de las contracciones pero siguen siendo irregulares y no generan fenómenos propulsivos. Durante la fase III del CMM que tiene una duración aproximada de 10 minutos, se generan ondas contráctiles propulsivas regulares con una frecuencia de 3 ciclos por minuto; durante esta fase el píloro permanece totalmente relajado lo que permite el vaciamiento del contenido gástrico que no alcanzó a ser transformado en quimo (sólidos no digeribles).

El control neurohumoral del CMM aún no se conoce con total claridad, pero se sabe que la actividad contráctil de la fase III permanece intacta a pesar de la sección del



**Figura 2a.** La relajación receptiva de la parte proximal del estómago acomoda la comida y previene el incremento súbito de la presión intragástrica.



**Figura 2b.** Actividad motora gástrica. Coordinación fúndica y antral.

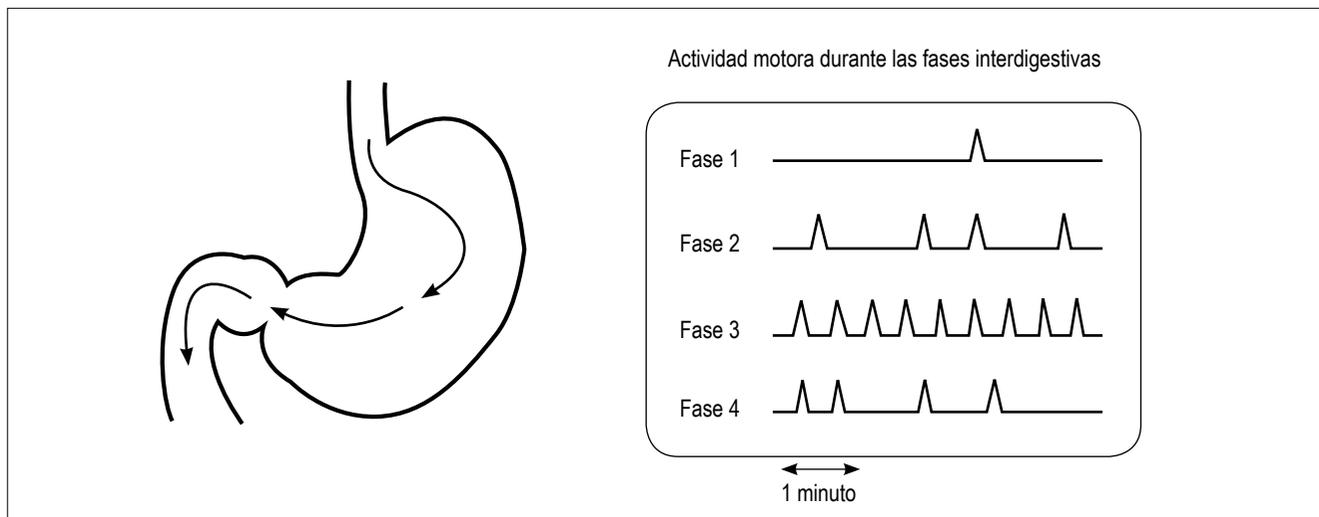
vago y de la innervación esplácnica, lo que sugiere que es independiente de los estímulos simpáticos y parasimpáticos. Por el contrario, el inicio de la fase III se correlaciona con niveles plasmáticos altos de motilina, lo que soporta la importancia de esta hormona para el control del CMM, aunque se desconoce cuál es el mecanismo de liberación de motilina por la mucosa duodenal durante el ayuno y cómo su producción es bloqueada por la ingesta (17).

### Mecanismos fisiológicos que inhiben el vaciamiento gástrico

Cuando el volumen de quimo que entra al duodeno supera los mecanismos de digestión y absorción, se desencadenan

múltiples reflejos originados en la pared duodenal que a través del sistema nervioso entérico inhiben el vaciamiento gástrico. Los mecanismos más frecuentemente involucrados en la generación de reflejos enterogástricos inhibitorios son: el grado de distensión duodenal, la presencia de algún grado de irritación de la mucosa duodenal, el grado de acidez y osmolaridad del quimo y la presencia de productos de la digestión de proteínas y grasa.

Además de la inhibición del vaciamiento gástrico inducida por reflejos nerviosos, la liberación de hormonas en el intestino proximal (en respuesta principalmente al contenido de grasa en el quimo) también puede producir una retroalimentación negativa que retarde el vaciamiento gástrico. Las hormonas más importantes asociadas con



**Figura 3.** El complejo mioeléctrico migratorio (CMM), iniciado generalmente en el estómago proximal o en el esfínter esofágico inferior y las contracciones durante la fase 3, barren los sólidos no digeribles a través del píloro abierto.

esta función inhibitoria son la colecistoquinina (CCK), la secretina y el péptido inhibitorio gástrico (PIG).

### FISIOPATOLOGÍA DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO ANORMAL

La AMG y por lo tanto el vaciamiento gástrico pueden alterarse a diferentes niveles y por diversas causas, causando trastornos clínicos y paraclínicos variados que en su conjunto han sido compilados bajo el síndrome denominado *Gastroparesia*.

La gastroparesia es una alteración crónica de la motilidad gástrica en la que se produce un retraso en el vaciamiento en ausencia de obstrucción mecánica. Está caracterizada por la desorganización de la peristalsis antral, componente importante del vaciamiento de los sólidos, en combinación con alteración de la electrofisiología y de la transmisión neural. Puede ser idiopática o atribuible a una neuropatía o una miopatía, como en la diabetes mellitus, la postvagotomía o la escleroderma. Los síntomas de la gastroparesia son variables e incluyen plenitud postprandial, saciedad precoz, náuseas, vómito, malestar abdominal y sensación de distensión, aunque el retraso en el vaciamiento gástrico no siempre es el causante de dichos síntomas. Además, puede presentar complicaciones, como la esofagitis, el síndrome de Mallory-Weiss y la formación de bezoares (7).

### Epidemiología

La verdadera prevalencia de la gastroparesia se desconoce actualmente, pero se asume que aproximadamente el 4% de la población general experimenta síntomas de gastropa-

resia. Hay series que estiman una prevalencia del 30-50% en pacientes diabéticos, y del 24-40% en pacientes diagnosticados de dispepsia funcional (enfermedad que afecta al 20% de la población). Por otra parte, se ha observado que la prevalencia es mucho más alta en las mujeres que en los varones (el 82% de los pacientes con gastroparesia son mujeres), siendo la mayoría menores de 45 años, lo que se ha atribuido a que la progesterona reduce la contractilidad de la musculatura gástrica, aunque algunos ensayos terapéuticos realizados con progesterona, con o sin estrógenos, no demuestran cambios en la motilidad gástrica (6, 8).

### Etiología y fisiopatología

La etiología engloba cualquier alteración que induzca una disfunción neuromuscular del tracto gastrointestinal, ya que el vaciamiento gástrico refleja la coordinación de diferentes regiones del estómago y el duodeno, así como de la modulación extrínseca del sistema nervioso central (SNC). Esto incluye la relajación fúndica para la acomodación del alimento, las contracciones antrales, la relajación pilórica y la coordinación antroduodenopilórica. Las causas de gastroparesia más frecuentes son la idiopática (36%) y las relacionadas con la diabetes mellitus (29%), las postquirúrgicas (13%, e incluye la gastroparesia postvagotomía y postbariátrica, la disfunción motora gástrica postfunduplicatura y la gastroparesia después de trasplante de pulmón y corazón-pulmón), la enfermedad de Parkinson (7,5%) y otras, como las enfermedades del colágeno, la pseudoobstrucción intestinal crónica, los fármacos, endocrinopatías incluyendo disfunción tiroidea, paratiroidea y suprarrenal, anorexia y bulimia nerviosa. En casos raros se ha identifi-

cado como parte de un fenómeno paraneoplásico descrito en carcinoma de pulmón, esófago, estómago, páncreas y mama. Otros trastornos gastrointestinales pueden estar asociados con gastroparesia, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (se ha descrito una prevalencia entre 10-40% de gastroparesia en pacientes con ERGE), la estenosis pilórica hipertrófica y la constipación (en un estudio, 19% de los pacientes con constipación primaria tenía vaciamiento gástrico retardado). Así mismo, se han descrito enfermedades no gastrointestinales que están asociadas con vaciamiento gástrico retardado, tales como gastroparesia isquémica, pancreatitis crónica e insuficiencia renal crónica (especialmente aquellos pacientes en hemodiálisis). Es importante realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades, como las siguientes: dispepsia funcional, úlcera péptica, obstrucción gástrica o intestinal, enfermedad duodenopancreática y neoplasia gástrica.

El vaciamiento gástrico es resultado de las interacciones entre las fuerzas que facilitan el movimiento del alimento a través del estómago, como el tono del fundus, la peristalsis del antro y la coordinación antroduodenopilórica, y los mecanismos que resisten a la salida, como los patrones de motilidad pilórica y del intestino delgado. Se ha observado una desorganización de las contracciones del antro en la gastroparesia tanto idiopática como diabética. Debido a que las contracciones antrales producen la fragmentación necesaria de los sólidos para pasar el píloro, la hipomotilidad antral postprandial es potencialmente un componente clave en el retraso del vaciamiento gástrico. Otras anomalías de la motilidad que pueden contribuir a la gastroparesia incluyen el aumento de la resistencia pilórica y duodenal causado por contracciones no coordinadas o por espasmo, pseudoobstrucción intestinal y reducción del tono del fundus gástrico.

Las funciones de la motilidad del estómago requieren la interacción de los procesos inhibidores y estimuladores neuronales, humorales y mecánicos controlados por el nervio vago y el plexo mientérico. Un mecanismo inhibitorio que aparentemente juega un papel importante en el retraso del vaciamiento gástrico es la estimulación del receptor de dopamina. Se ha demostrado que la estimulación del receptor de dopamina aumenta la relajación del fundus gástrico, disminuye el tono gástrico, induce ausencia de peristalsis y pérdida de la contracción entre la actividad contráctil gástrica y duodenal. La dopamina estimula también los receptores del bulbo que inducen náusea y vómito.

Se ha observado en los pacientes diabéticos ausencia de las contracciones de fase 3 e interrupción del complejo motor migratorio, planteándose como hipótesis las alteraciones de la liberación o de la unión a la motilina. La estimulación de colecistoquinina (CCK) por la grasa de la dieta produce cierta inhibición del vaciamiento

gástrico por el tono pilórico aumentado y la motilidad gástrica disminuida.

En la gastroparesia idiopática, se ha descrito la asociación con neuropatía postviral, disfunción autonómica subclínica, alteraciones del ritmo eléctrico, sensibilidad del músculo liso gástrico o del sistema nervioso entérico a los estrógenos y la progesterona, disminución de la función del sistema nervioso entérico (congénita o adquirida), y factores psicogénicos. Entre las etiologías infecciosas asociadas con gastroparesia encontramos la infección viral aguda con varicela Zoster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, rotavirus y virus Norwalk y Hawaii. Se ha descrito retraso en el vaciamiento gástrico en un tercio de los pacientes con infección por VIH, especialmente en aquellos con enfermedad avanzada evidenciada por recuento bajo de linfocitos CD4, pérdida marcada de peso e infecciones entéricas. En este grupo de pacientes, la gastroparesia sigue a las infecciones por CMV, complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, pero también se ha visto neuropatía autonómica inducida por el VIH.

En años recientes se ha propuesto la asociación entre la infección por *H. pylori* y el retraso en el vaciamiento gástrico. Algunos estudios han demostrado que el vaciamiento gástrico está retardado en pacientes *H. pylori* positivos aunque otros trabajos han encontrado que el vaciamiento gástrico es similar a aquellos pacientes *H. pylori* negativos. Más aún, algunos estudios han demostrado que el vaciamiento gástrico mejora luego del tratamiento de erradicación para *H. pylori*, pero otros no han demostrado tal efecto. La asociación entre la infección por *H. pylori* y la gastroparesia idiopática aún es controversial (9-13).

Se ha postulado que la prostaglandina E2 (PGE2) pudiera ser importante en la fisiopatología de la gastroparesia. Se sabe que la PGE2 es sintetizada predominantemente en el antro gástrico y puede afectar la cantidad de ondas lentas del complejo motor migratorio en ciertas circunstancias. Se cree que su liberación localizada en respuesta a inflamación localizada en el antro puede ser responsable de algunas disritmias gástricas (14).

## Diagnóstico

El diagnóstico de gastroparesia se basa en la demostración del retraso en el vaciamiento gástrico en un paciente con síntomas de retención gástrica (náuseas, vómito, saciedad precoz/plenitud postprandial, sensación de distensión abdominal y dolor abdominal), tras excluir otras etiologías posibles, incluida la obstrucción intestinal, mediante estudio radiológico y/o endoscópico (5, 15).

La anamnesis detallada debe incluir la valoración de los síntomas sugestivos de retención gástrica. En un estudio, las náuseas fueron reportadas por el 93% de los pacientes,

mientras que la saciedad precoz y el vómito por el 86% y 68%, respectivamente. En una segunda serie, las náuseas, el vómito, la distensión abdominal y la saciedad precoz fueron reportados por el 92%, 84%, 75% y 60%, respectivamente. Muchos pacientes en ambas series (89% y 49%, respectivamente) también reportaron dolor abdominal. El cuadro clínico puede ser similar a los síntomas de la dispepsia funcional, siendo útil la medición del vaciamiento gástrico para realizar el diagnóstico diferencial (16).

La medición de la severidad de los síntomas de gastroparesia es importante para evaluar la efectividad de las terapias en un momento dado. Se han desarrollado algunas escalas de calificación de los síntomas, realizadas por el médico, para evaluar desenlaces en gastroparesia. El cuestionario más ampliamente utilizado para este propósito es el Índice del Síntoma Cardinal de Gastroparesia, el cual es una escala de síntomas validada en siete centros clínicos en los Estados Unidos y que se correlaciona bien con la calificación de la severidad de los síntomas gástricos por los pacientes y los médicos. El Índice del Síntoma Cardinal de Gastroparesia se compone de tres subescalas, cada una con varios ítems, seleccionadas para medir síntomas importantes relacionados con gastroparesia: náuseas/vómito (tres ítems), plenitud postprandial/saciedad precoz (cuatro ítems) y distensión abdominal (dos ítems). En este índice, para clasificar la severidad de cada síntoma, se utiliza una escala de respuesta de Likert de seis puntos, con un periodo de recuerdo de 2 semanas. La puntuación total del Índice del síntoma cardinal de gastroparesia se obtiene como el promedio de las tres subescalas de síntomas. Las puntuaciones totales están en el rango de 0-5, en donde las más altas reflejan mayor severidad de los síntomas. Usando estos cuestionarios, los investigadores están empezando a clasificar a los pacientes con gastroparesia en diferentes subgrupos basados en perfiles de síntomas predominantes. Se ha propuesto que estas encuestas en el futuro cumplan un rol clínico muy similar a los Criterios de Roma al ayudar a los médicos a seleccionar aproximaciones de manejo basadas en los síntomas (18).

El examen físico cumple dos papeles en la evaluación del paciente con sospecha de gastroparesia: la gravedad de la queja presente y facilitar el diagnóstico. La presencia de taquicardia o hipotensión ortostática indica deshidratación del paciente o de una alteración en el sistema nervioso autónomo subyacente. La pobre turgencia de la piel o del globo ocular y las mucosas secas también sugieren deshidratación e indican hospitalización y reanimación urgente. En fases avanzadas podemos encontrar signos clínicos de desnutrición. En algunos pacientes se puede observar la presencia de halitosis y de bazuqueo o sucusión gástrica en la exploración abdominal como consecuencia de la reten-

ción gástrica de líquidos, lo cual no es patognomónico de la gastroparesia, ya que es un signo también presente en la obstrucción intestinal. También puede encontrarse distensión abdominal y timpanismo con o sin sensibilidad en epigastrio.

La anamnesis y el examen físico también son importantes para orientar hacia la causa de la gastroparesia. Se deben buscar antecedentes, síntomas y signos de DM 1 y 2, cirugía gástrica, neuropatía, neoplasia, enfermedades del tejido conectivo como esclerosis sistémica y LES y enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson.

En los casos en que se sospeche obstrucción del intestino delgado son útiles la radiografía simple de abdomen y el tránsito intestinal. Si la historia sugiere posible obstrucción del tracto de salida gástrico, se debe realizar esofagogastroduodenoscopia o serie de esófago, estómago y duodeno con bario. En los pacientes con gastroparesia, la esofagogastroduodenoscopia generalmente revela la presencia de contenido alimenticio retenido en el cuerpo o fundus gástrico tras 6 h de ayuno en ausencia de obstrucción mecánica y, en ocasiones, se asocia con la ausencia de una actividad motora antral. En algunos pacientes se pueden encontrar bezoares. En los pacientes con exacerbación de los síntomas de gastroparesia, se pueden encontrar lesiones de la mucosa tales como esofagitis por reflujo o por *Cándida*.

Para establecer un diagnóstico de certeza es necesario realizar pruebas específicas que demuestren el retraso en el vaciamiento gástrico. La técnica más ampliamente aceptada para el diagnóstico de gastroparesia es la gamagrafía de vaciamiento gástrico (19). Consiste en la determinación del tiempo de permanencia en el estómago de un marcador radioactivo, no absorbible, ligado a uno de los componentes de una comida. Por tanto, valora la función de almacenamiento y vaciado gástricos. La medida del vaciamiento gástrico con sólidos es más sensible que con líquidos, ya que el vaciamiento de contenido líquido puede ser normal hasta en fases avanzadas de gastroparesia. Para realizar esta prueba se marca una comida con un isótopo radioactivo (se suele emplear como medio sólido tortilla de huevo marcada con  $^{99m}\text{Tc}$ ) y mediante una gamacámara abdominal se hacen detecciones de la radioactividad en estómago a lo largo de período postprandial, con obtención de imágenes a las 0, 1, 2 y 4 h tras la ingesta. Con esta técnica, la retención gástrica mayor del 60% a las 2 horas y mayor de 10% a las 4 horas son consistentes con el diagnóstico de gastroparesia. Antes de la exploración, el paciente debe interrumpir la toma de fármacos que puedan interferir con el vaciamiento gástrico durante un período adecuado a la vida media del fármaco (tabla 1). En el caso de los medicamentos proquínéticos y analgésicos opioides, estos se deben suspender dos días antes del estudio.

**Tabla 1.** Fármacos que influyen en el vaciamiento gástrico.

Retraso del vaciamiento gástrico		Aceleración del vaciamiento gástrico
Analgésicos opioides	L-dopa	Metoclopramida
Anticolinérgicos	Sucralfate	Eritromicina
Antidepresivos tricíclicos	Agonistas betaadrenérgicos	Cisaprida
Calcioantagonistas	Glucagón	Mosaprida
Progesterona	Calcitonina	Domperidona
Octreotide	Alcohol	Tegaserod
Inhibidores de la bomba de protones	Tabaco	
Anti H2 e hidróxido de aluminio	Tetrahydrocannabinol	
Interferón alfa		

## REFERENCIAS

1. Textbook of Medical Physiology. Guyton&Hall. 11 edition.
2. Kim E. Barrett. Gastrointestinal Physiology. Mc Graw Hill 2007.
3. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. Best & Taylor Panamericana 2010
4. Martí L, et al. Aproximación diagnóstica y terapéutica al paciente con gastroparesia. Gastroenterol Hepatol 2007; 30: 351-9.
5. Haans JJJ, et al. Review article: the diagnosis and management of gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26(suppl2): 37-46.
6. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, et al. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow up of patients with gastroparesis. Dig Dis Sci 1998; 43: 2398-404
7. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 2004; 127: 1589-91
8. Mc Quaid K. En: Sleissenger and Fordtran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 8 ed. T I. Editorial Médica Panamericana 1998. p. 115-27.
9. Mearing F, et al. Does Helicobacter pylori infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? Gut 1995; 37: 47-51.
10. Fock KM, et al. Helicobacter pylori infection and gastric emptying of indigestible solids in patients with dysmotility -like dyspepsia. Scand J of Gastroenterol 1997; 32: 676-680.
11. Tucci A, et al. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. Gastroenterology 1992; 103(3): 768-774
12. Miyaji H, et al. The effect of helicobacter pylori eradication therapy on gastric antral myoelectrical activity and gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(11): 1473-80.
13. Koskenpato J, et al. Long term follow up study of gastric emptying and Helicobacter pylori eradication among patients with functional dyspepsia. Dig Dis Sci 2000; 45: 1763-1768.
14. Forrest AS, Sanders KM. Inflammation of the gastric antrum may lead to retrograde pacemaking activity in the stomach. Gastroenterology 2007; 132(4): A-57.
15. Hasler, WL. Gastroparesis: Symptoms, Evaluation and Treatment. Gastroenterol Clin N Am 2007; 36: 619-647.
16. Hoogerwerf WA, et al. Pain: the overlooked symptom in gastroparesis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1029-33.
17. Talley NJ, et al. Effects of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomized, double blind, placebo controlled trial. Gut 2001; 49: 395-401.
18. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 141-150.
19. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, McCallum RW, Nowak T, Nusynowitz ML, Parkman HP, Shreve P, Szarka LA, Snape Jr WJ and Ziessman HA. Consensus Recommendations for Gastric Emptying Scintigraphy: A Joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Am J Gastroenterology 2008; 103: 753-763.