

II. ANTECEDENTES

Entre las vísceras, el estómago es una de las primeras descritas por sacerdotes, médicos y anatomistas, y estudiada funcionalmente por alquimistas, químicos y fisiólogos. Los antiguos egipcios conocían la anatomía macroscópica y la patología del estómago; en el momento del entierro, el órgano era conservado por separado en uno de los cuatro llamados «vasos canopos» (protegido por el hijo de Horus con cabeza de chacal, Tuamutef). Hipócrates llamó a la digestión «pepsis», la relacionó con el cocinado y sugirió que el calor del estómago era responsable del catabolismo de los alimentos.¹

El conocimiento con fundamento científico de la estructura y la función del estómago puede seguirse hasta 1547, cuando Andreas Vesalio, en su *De humani corporis fabrica*, proporcionó descripciones anatómicamente correctas del estómago y de los intestinos humanos. En 1648, las observaciones sobre la digestión animal condujeron a J.B. Van Helmont, a postular que distintos tipos de ácidos podían desempeñar un papel en la digestión, y los llamó fermentos. En la década de 1780, Lazzaro Spallanzani publicó su *Dissertazione de fisica animale e vegetale*. Esa obra y sus observaciones subsiguientes fueron frutos de un enorme interés por la distinción empírica entre fermentación (un proceso químico de disolución), digestión (el proceso químico de disolución producido por órganos vitales) y trituración (el proceso mecánico de la desintegración de los alimentos). Los sujetos experimentales de Spallanzani, entre los que se incluía él mismo, deglutieron receptáculos cerrados (bolsas de lino o tubos metálicos perforados). Observó que, con el transcurso del tiempo, el contenido de los receptáculos desaparecía, y postuló la participación del ácido. En 1823, Prout, Tiedemann y Gmelin, cada uno por su lado, identificaron el ácido del estómago como ácido clorhídrico. El interés y el reconocimiento internacionales siguieron a la publicación en 1833, por el cirujano militar norteamericano William Beaumont, de sus *Experiments and observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion*. Aprovechando la oportunidad de estudiar la digestión humana a través de una fístula gastrocutánea en un trampero joven, Alexis St. Martin, confirmó

convincientemente la hipótesis de que la digestión requiere la secreción de ácido clorhídrico, observó indicios de un factor adicional que permitía la putrefacción (¿pepsina?), y reconoció cambios en el color de la mucosa y la motilidad gástrica, en respuesta a las alteraciones emocionales o a la ingestión de licores fuertes. También suele atribuirse a Beaumont el reconocimiento de que la secreción de sustancias digestivas implica que el estómago tiene mecanismos para protegerse a sí mismo frente a los efectos nocivos de sus secreciones, un principio fisiológico no definido experimentalmente hasta principios de la década de 1960, en las obras de Charles Code y Horace Davenport. ¹

Embriología

Endodermo

La función del endodermo embrionario es la construcción de los revestimientos de dos tubos dentro del cuerpo. El primer tubo, que se extiende en toda la longitud del cuerpo, es el tubo digestivo (*Figura 1*), que dará origen al intestino primitivo. Las yemas de tubo digestivo formarán el hígado, la vesícula biliar y el páncreas. El segundo tubo es el tubo respiratorio. ²

El estómago aparece como una dilatación fusiforme del intestino anterior en la cuarta semana del desarrollo (*Figura 2*). Durante las semanas siguientes se modifican apreciablemente su aspecto y posición como consecuencia de diferencias en la rapidez de crecimiento de diversas regiones de su pared y de cambios en la posición en los órganos adyacentes (*Figura 2*). Los cambios de posición del estómago se explican fácilmente suponiendo que efectúa una rotación alrededor de dos ejes: uno longitudinal y otro anteroposterior. ³ (*Figura 3*).

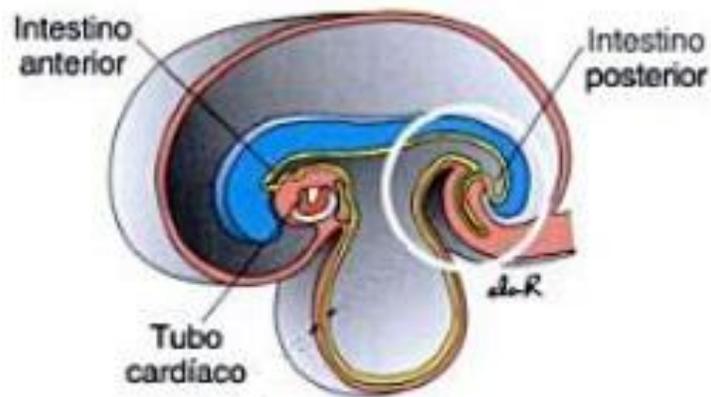


Figura 1. Diagrama de las regiones del intestino anterior y posterior
 Tomado de T. W. Sadler, Jan Langman. Embriología Médica con orientación clínica. 10ª ed.
 Editorial Panamericana; 2007

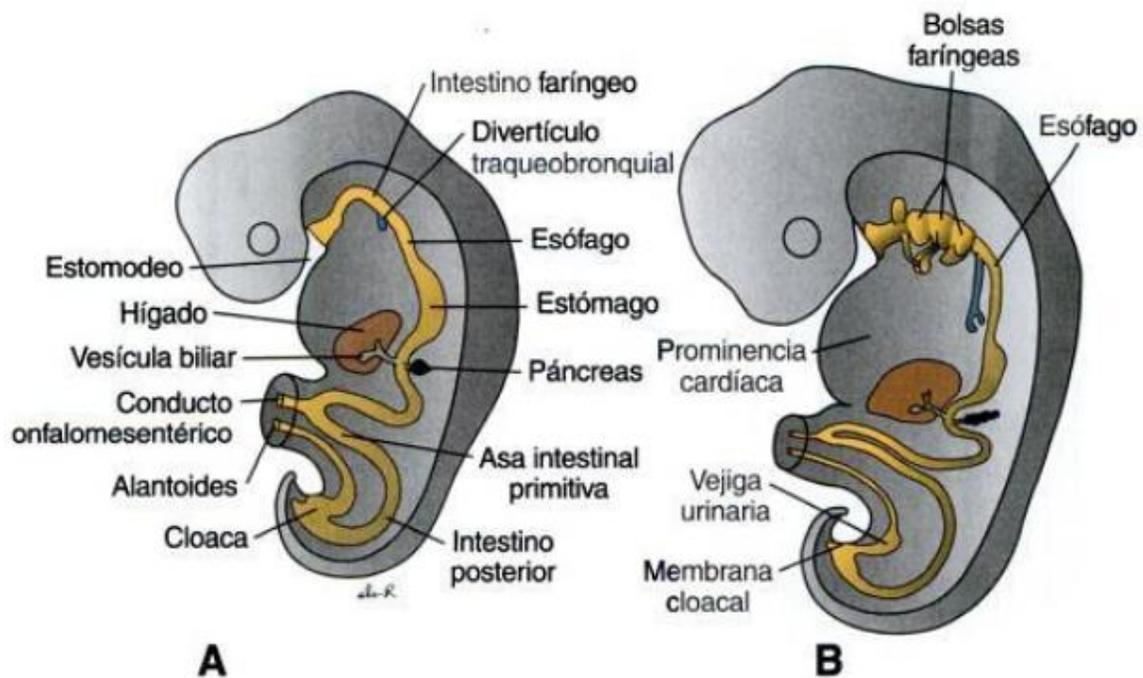


Figura 2. Embriones durante la cuarta A y quinta B semanas del desarrollo que muestran la formación del aparato gastrointestinal.

Tomado de T. W. Sadler, Jan Langman. Embriología Médica con orientación clínica. 10ª ed.
 Editorial Panamericana; 2007

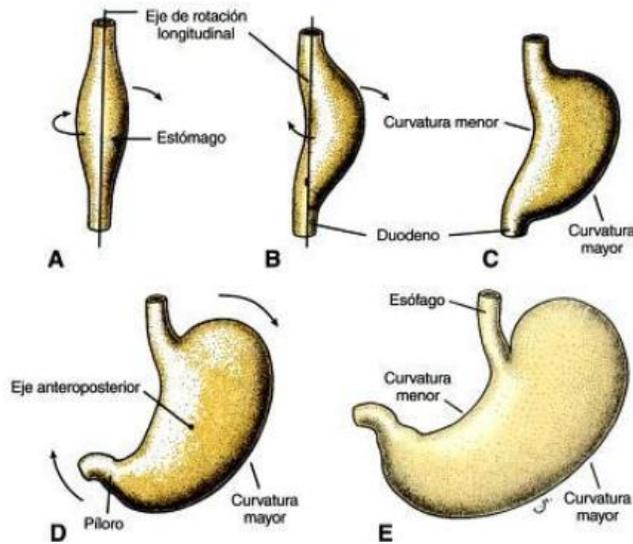


Figura 3. A-C Rotación del estómago alrededor del eje longitudinal, en una vista anterior, D, E rotación del estómago alrededor del eje anteroposterior. Observe el cambio de posición del píloro y el cardias

Tomado de T. W. Sadler, Jan Langman. Embriología Médica con orientación clínica. 10ª ed. Editorial Panamericana; 2007

Alrededor del eje longitudinal, el estómago efectúa una rotación de 90° en el sentido de las manecillas del reloj, de modo que el lado izquierdo se orienta hacia adelante y el lado derecho hacia atrás (Figura 3 A-C) en consecuencia el nervio vago izquierdo que inicialmente inervaba el lado izquierdo del estómago, se distribuye ahora en la pared anterior; de manera análoga, el nervio vago derecho ahora va a inervar la pared posterior. Durante esta rotación, la pared posterior original del estómago crece con más rapidez que la porción anterior, lo cual da lugar a la formación de las curvaturas mayor y menor (Figura 3C).³

En un principio, los extremos cefálico y caudal del estómago se encuentran en la línea media, pero durante el crecimiento el estómago efectúa una rotación alrededor de su eje anteroposterior de manera que la porción pilórica o caudal se desplaza hacia la derecha y arriba mientras que la porción cardial o cefálica se mueve hacia la izquierda y algo hacia abajo (Figura 3 D y E). Así el estómago va a ocupar su posición definitiva, con su eje longitudinal descendente de izquierda a derecha.³

Anatomía

El estómago es una dilatación del conducto alimentario interpuesta entre el esófago y el intestino delgado. En la mayoría de las personas, la forma del estómago recuerda a la letra “J”;^{4,5} sin embargo, tanto su forma como su posición pueden variar de forma importante en personas con diferentes hábitos corporales e incluso en el mismo individuo como resultado de los movimientos del diafragma durante la respiración, el contenido del estómago y la posición de la persona. (Figura 4)⁵

El estómago tiene cuatro partes:

Cardias: la parte que rodea el orificio de entrada del esófago.

Fundus: dilatación superior relacionada con la cúpula diafragmática izquierda y limitada en su parte inferior por el plano horizontal de la parte superior del orificio del cardias. La parte superior del fundus usualmente alcanza el nivel del 5º espacio intercostal.

La incisura o surco del cardias se sitúa entre el esófago y el fundus.

Puede dilatarse con gas, líquidos, comida, o cualquier combinación de éstos.

Cuerpo: la mayor parte del estómago entre el fundus y el antro pilórico.

Porción pilórica: la región infundibular del vaciado del estómago: su parte ensanchada, antro pilórico, que se inicia a nivel del surco o cisura angularis, precede al conducto pilórico, su porción más estrecha. El píloro es la región esfinteriana distal de la porción pilórica, está claramente engrosado por una capa circular de musculo liso que controla el vaciado del contenido gástrico hacia el duodeno a través del orificio pilórico.^{5,6}

El estómago también posee dos curvaturas:

Curvatura menor: forma el borde cóncavo más corto del estómago; la incisura angular (o surco angular) es la indentación aguda, situada aproximadamente a dos tercios del trayecto de la curvatura menor, que señala la unión del cuerpo y la porción pilórica del estómago.

Curvatura mayor: forma el borde largo y convexo del estómago.^{5,6}

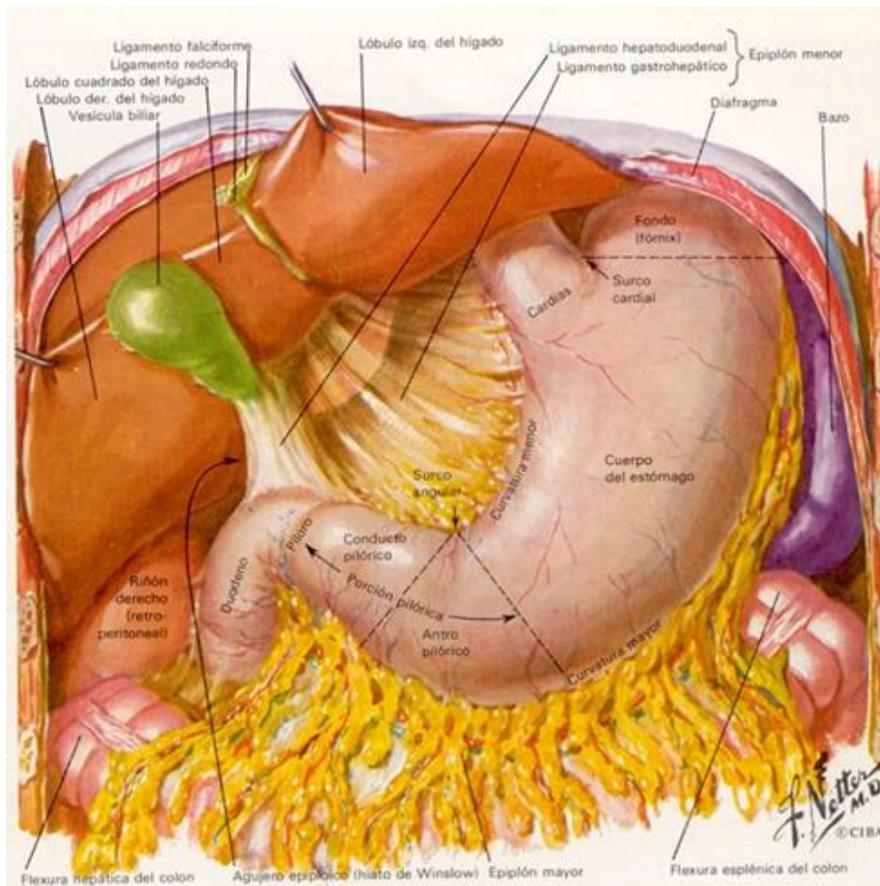


Figura 4. Anatomía del estómago

Tomado de Netter, F. (2002). Atlas de Anatomía Humana. España. Editorial Masson.

Durante la deglución se forma temporalmente un conducto gástrico (surco) entre los pliegues longitudinales de la mucosa de la curvatura menor que puede apreciarse por radiología y por endoscopia. Este conducto se forma debido a la firme inserción de la mucosa gástrica en la capa muscular que no presenta capa oblicua a este nivel, la saliva y pequeñas cantidades masticadas de alimento y otros líquidos pasan a través del conducto gástrico al conducto pilórico cuando el estómago está casi vacío. ⁵

En su parte anterior, el estómago se relaciona con el diafragma, el lóbulo izquierdo del hígado y la pared abdominal anterior. Por detrás, se relaciona con la bolsa omental y el páncreas; la cara posterior gástrica forma casi toda la pared anterior de la bolsa omental. ⁵ (Figura 5A)

El lecho del estómago, en el que el estómago reposa en posición supina, está formado por las estructuras que forman la pared posterior de la bolsa omental. De arriba hacia abajo son la cúpula diafragmática izquierda, el bazo, el riñón izquierdo, la glándula suprarrenal izquierda, la arteria esplénica, el páncreas, el colon transverso y su mesocolon. (Figura 5 B)

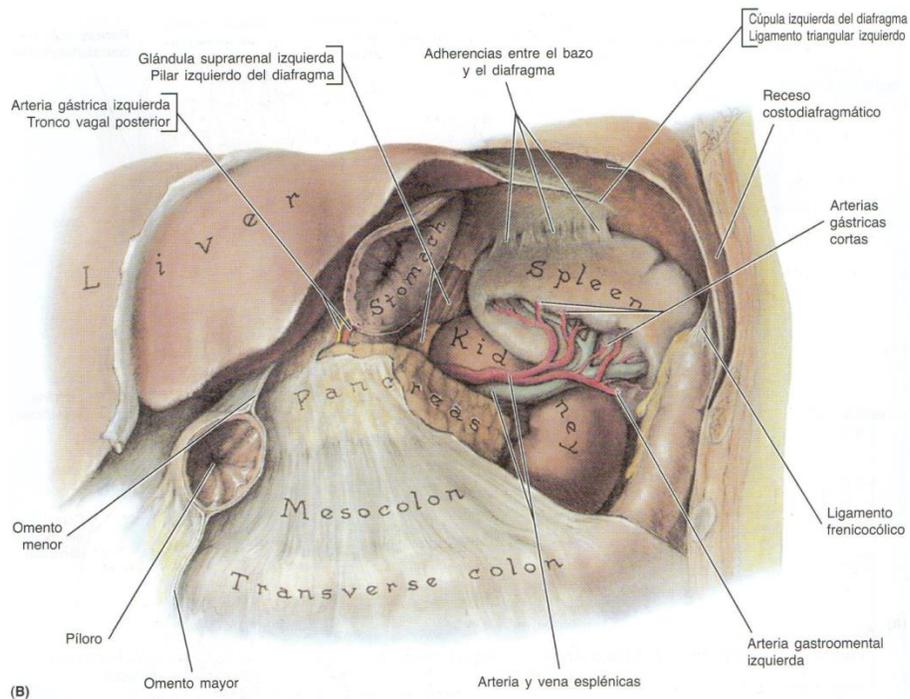
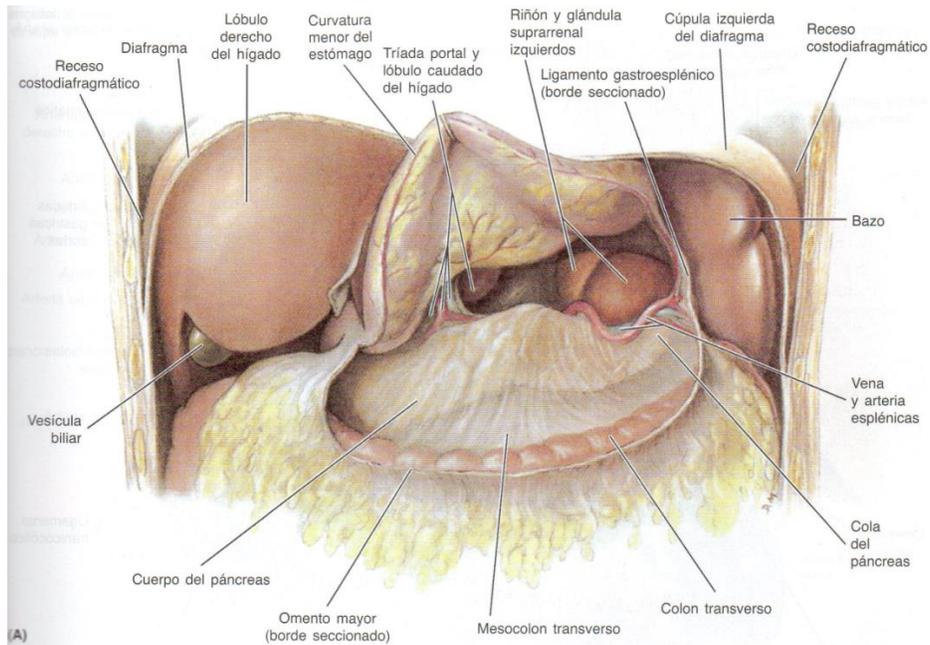


Figura 5. Bolsa omental (epiploica) y lecho gástrico A. Relaciones de la bolsa omental. El omento mayor y el ligamento gastroesplénico se han seccionado a lo largo de la curvatura mayor del estómago y el estómago se ha rechazado hacia arriba. B. Lecho gástrico. Se han extirpado el estómago y la mayor parte del omento menor, así como casi todo el peritoneo de la pared posterior de la bolsa omental, que cubre el lecho gástrico, para visualizar los órganos de este lecho. Tomado de Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. Anatomía con orientación clínica. 5ª ed. Editorial Panamericana; 2007.

El estómago posee una rica irrigación arterial originada en el tronco celiaco y sus ramas.^{4,6} La mayor parte de la sangre está proporcionada por anastomosis formadas a lo largo de la curvatura menor por las arterias gástricas derecha e izquierda, y a lo largo de la curvatura mayor por las arterias gastroometales o gastroepiploicas derecha e izquierda.⁵

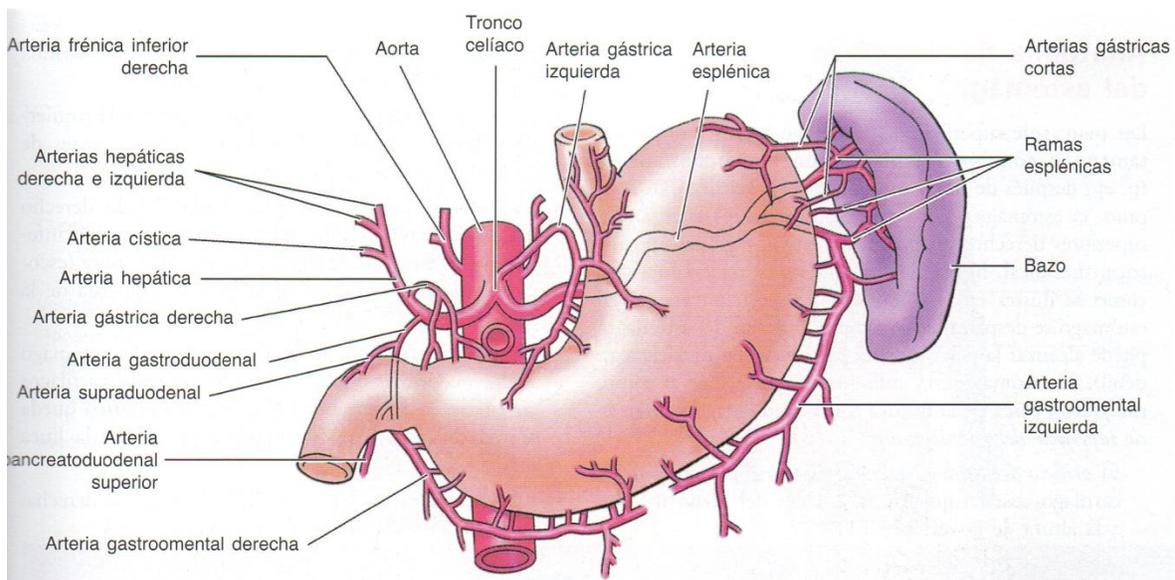


Figura 6. Arterias del estómago

Tomado de Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. Anatomía con orientación clínica. 5ª ed. Editorial Panamericana; 2007.

El fundus y la parte superior del cuerpo reciben su irrigación de las arterias gástricas cortas y posteriores.⁵ (Figura 6)

Las venas gástricas son paralelas a las arterias en posición y trayecto. Las venas gástricas derecha e izquierda drenan en la vena porta; las venas gástricas cortas y la vena gastrointestinal izquierda lo hacen en la vena esplénica, que se une a la vena mesentérica superior para formar la vena porta. La vena gastrointestinal derecha se vierte en la vena mesentérica superior. La vena prepilórica hace un anillo sobre el píloro hacia la vena gástrica derecha.^{4,5}(Figura 7)

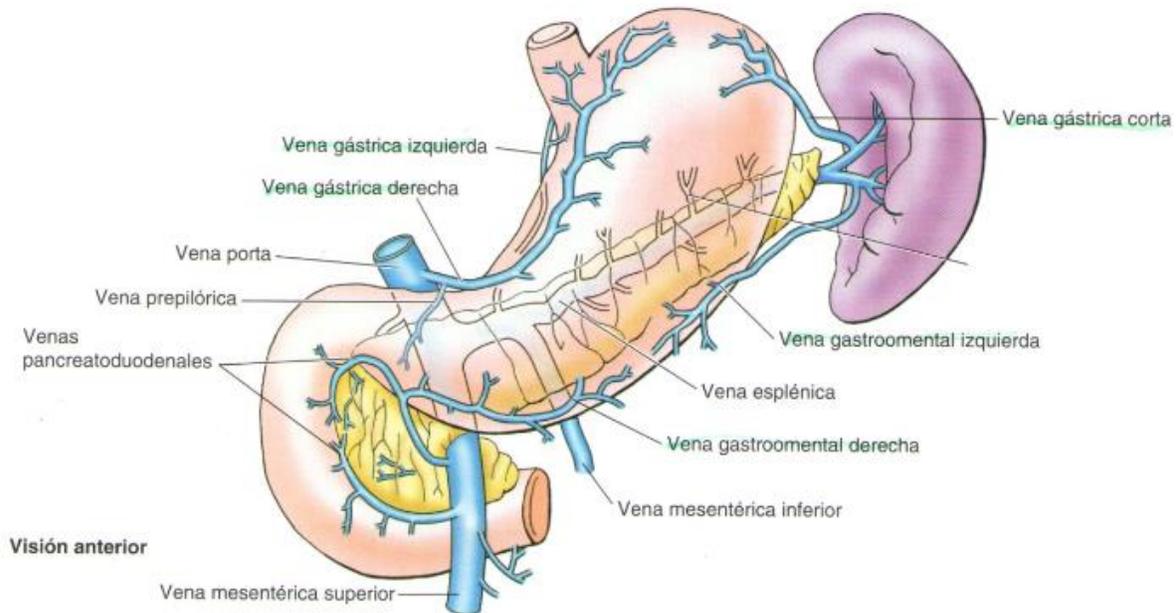


Figura 7. Venas del estómago

Tomado de Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. Anatomía con orientación clínica. 5ª ed. Editorial Panamericana; 2007.

Los vasos linfáticos gástricos acompañan a las arterias a lo largo de las curvaturas mayor y menor. La linfa drena desde las caras anterior y posterior hacia las curvaturas, donde se ubican los ganglios gástricos y gastrointestinales. Los vasos eferentes de estos ganglios acompañan a las arterias hacia los ganglios celiacos.^{5,6}

La inervación parasimpática del estómago procede de los troncos vagales anterior y posterior y de sus ramos, que entran en el abdomen a través del hiato esofágico. El tronco vagal anterior, originado principalmente del nervio vago izquierdo, penetra al abdomen como una rama única que se apoya en la cara anterior del esófago discurre hacia la curvatura menor del esófago, donde emite

ramos hepáticos y duodenales que abandonan el estómago en el ligamento hepatoduodenal. El resto del tronco vagal anterior continúa, a lo largo de la curvatura menor, originando los ramos gástricos anteriores. El tronco vagal posterior es más grueso, deriva sobre todo del nervio vago derecho, entra en el abdomen por la cara posterior del esófago y se dirige hacia la curvatura menor del estómago. Facilita ramos para las caras anterior y posterior del estómago. Da origen al ramo celiaco, que se dirige al plexo celiaco, y a continuación sigue su trayecto a lo largo de la curvatura menor, originando ramos gástricos posteriores.

5,6

La inervación simpática del estómago procede de los segmentos espinales T6 a T9 de donde pasan al plexo celíaco mediante el nervio esplácnico mayor y se distribuye a través de los plexos que rodean las arterias gástricas y gastrointestinales. ⁵ (Figura 8)

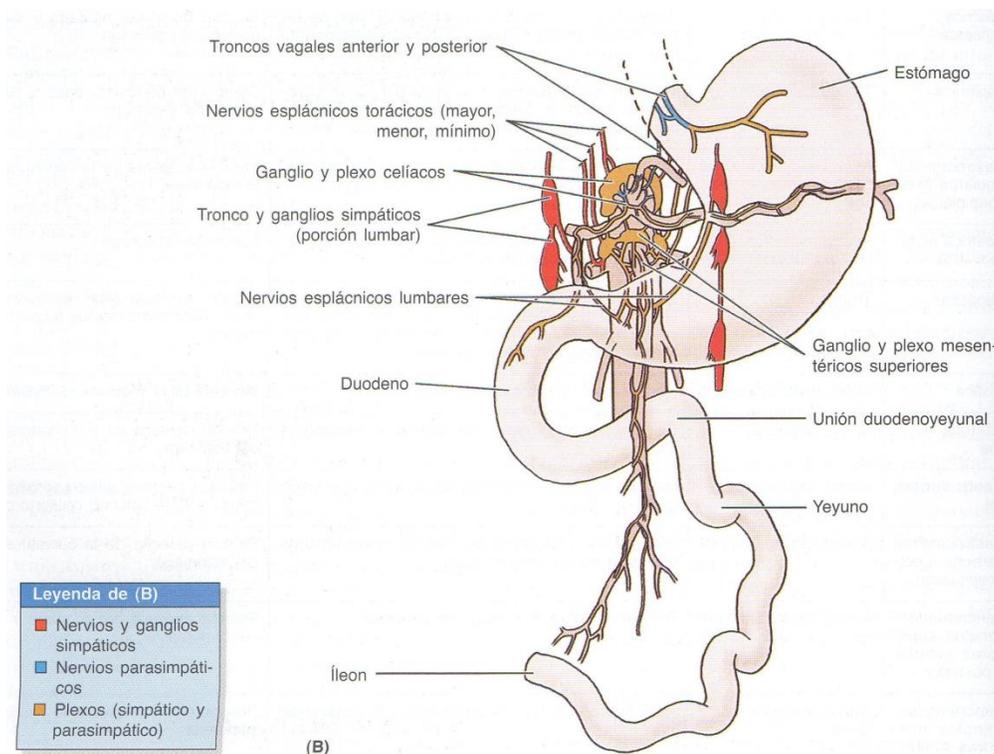


Figura 8. Inervación del estómago

Tomado de Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. Anatomía con orientación clínica. 5ª ed. Editorial Panamericana; 2007.

Histología

El aspecto histológico de la mucosa gástrica varía según la región anatómica de acuerdo con el tipo de glándula que presenta ⁷. La superficie del estómago tiene un epitelio cilíndrico simple secretor de moco (células mucosas superficiales) que se extiende en numerosos senos, o criptas, que son los orificios de millones de glándulas tubulares ramificadas. Hay tres tipos de glándulas gástricas ⁴ y todas contienen células parietales, mucosas del cuello, de revestimiento superficial, del sistema neuroendocrino difuso y regenerativas. ⁸

Estos tres tipos de glándulas se dividen en tres tipos de regiones: ⁷

- Región fúndica (fundus): es la parte más grande del estómago que esta situada entre el cardias y el antro pilórico y contiene las *glándulas fúndicas o gástricas*.⁷
- Región cardial (cardias): es la parte cercana al orificio esofágico que contiene las *glándulas cardiales*.⁷
- Región pilórica (antro): es la parte proximal con respecto al esfínter pilórico que contiene las *glándulas pilóricas o antrales*.⁷

Mucosa gástrica

El estómago conserva en toda su extensión el mismo modelo estructural general que consiste en mucosa, submucosa, muscular externa y serosa. La inspección de la superficie interna del estómago vacío permite descubrir varios pliegues longitudinales, que son más prominentes en las regiones más estrechas del órgano y están poco desarrolladas en la parte superior, estos sirven para adaptar las capas lumbales a la expansión y el llenado del estómago, al examinar la superficie gástrica con lupa se detectan surcos o hendiduras poco profundas que dividen la mucosa en pequeñas regiones sobresalientes irregulares denominadas regiones mamiladas o mamelones; estos surcos acrecientan en pequeña medida la extensión de la superficie de la mucosa para la secreción. ⁷

Con mayor aumento en la superficie de la mucosa se discierne una gran cantidad de orificios, estos corresponden a las foveolas, fositas o criptas gástricas, que se ven muy bien con el microscopio electrónico de barrido. Las glándulas fúndicas desembocan en el fondo de estas fositas.⁷

Glándulas Fúndicas

Las glándulas fúndicas producen el jugo gástrico. Estas se encuentran en toda la mucosa gástrica excepto en las regiones relativamente pequeñas que corresponden al cardias y al antro pilórico. De manera característica varias glándulas desembocan en una sola fosita gástrica. Estas glándulas producen alrededor de 2 Lt. De jugo gástrico al día que contiene varias sustancias además de agua y electrólitos, está constituida por cuatro componentes principales:

- Ácido Clorhídrico (HCl): producido por las células parietales,^{7,8} activa el pepsinógeno en pepsina, es bacteriostático y le imparte el pH bajo al jugo gástrico.
- Pepsinógeno: proveniente de las células principales, el pepsinógeno es transformado en pepsina una potente enzima proteolítica gracias a la acidez (pH inferior a 5) que le confiere el HCl al jugo gástrico.⁷
- Moco: una cubierta protectora contra el ácido gástrico que producen varios tipos de células mucosecretoras. El moco y el bicarbonato atrapado dentro de la cubierta mucosa, mantiene un pH neutro y contribuyen a la llamada "barrera fisiológica de la mucosa gástrica."⁷
- Factor intrínseco: una glucoproteína que se fija a la vitamina B₁₂ es indispensable para la absorción de esta vitamina lo cual ocurre en la porción distal del íleon.⁷

Además las células enteroendocrinas de las glándulas fúndicas producen gastrina.⁷

Tipos celulares de las glándulas fúndicas:

- Células mucosas del cuello: se encuentran en el cuello de la glándula su función es secretar un moco soluble a diferencia del producido por las células de la mucosa superficial, la liberación del mucinógeno esta inducida por la estimulación vagal. ⁷
- Células principales: ubicadas en la parte profunda de las glándulas fúndicas, son células secretoras de precursores enzimáticos como el pepsinógeno y una lipasa débil. ⁷
- Células parietales (oxínticas): Estas secretan HCl y factor intrínseco en su interior cuentan con un sistema de canalículos intracelulares donde es producido el HCl. Hay tres tipos de sustancias que activan la secreción de HCl a través de sus receptores en célula; gastrina, histamínicos H₂ y acetilcolínicos M₃. La secreción del factor intrínseco es desencadenada por la secreción de ácido gástrico. ⁷
- Células enteroendocrinas: se encuentran en todos los niveles de la glándula fúndica aunque predominan en la base, están apoyadas sobre la lámina basal, estas células liberan hormonas como: gastrina, CCK, Secretina, VIP, GIP, motilina y somatostatina, se cree que estas células examinan el contenido de la luz glandular y liberan hormonas según la información obtenida en este proceso. ⁷

Glándulas cardiales

Las glándulas cardiales están compuestas por células secretoras de moco, su secreción combinada con la de las glándulas esofágicas cardiales, contribuye a proteger al epitelio esofágico contra el reflujo ácido del estómago, también contienen células enteroendocrinas. ⁷

Glándulas pilóricas

Las células de las glándulas pilóricas son similares a las células mucosas superficiales y contribuyen a proteger la mucosa del antro pilórico, su luz es de relativa gran amplitud, lo cual indica una secreción bastante viscosa, entremezcladas con el epitelio glandular hay células enteroendocrinas y a veces células parietales.⁷

Lámina propia y muscular de la mucosa

La lámina propia del estómago es relativamente escasa y está restringida a los estrechos espacios que rodean las fositas gástricas y las glándulas. La estroma está compuesta en su mayoría por fibras reticulares con células musculares lisas y fibroblastos asociados, además células del sistema inmune como: linfocitos, plasmocitos, macrófagos y algunos eosinófilos y cuando hay inflamación, neutrófilos.⁷

La muscular de la mucosa también está formada por dos capas bastante delgadas que en general son una circular interna y otra longitudinal externa.⁷

Submucosa gástrica

La submucosa está compuesta por tejido conjuntivo denso con cantidades variables de tejido adiposo y vasos sanguíneos, así como las fibras nerviosas y las células ganglionares que forman el plexo submucoso (de Meissner). Este último inerva los vasos de la submucosa y el músculo liso de la muscular de la mucosa.⁷

Muscular externa gástrica

Esta se describe tradicionalmente como compuesta por una capa longitudinal externa, una capa circular media y una capa oblicua interna, aunque esta descripción es un tanto engañosa por la anatomía no esferoidal del estómago. La organización de las capas musculares es importante desde el punto

de vista funcional dado que está relacionada con su papel en el mezclado del quimo durante el proceso digestivo y con su capacidad para expulsar hacia el intestino delgado el contenido gástrico parcialmente digerido. Entre las capas musculares hay grupos de células ganglionares y haces de fibras nerviosas amielínicas. En conjunto forman el plexo mientérico (de Auerbach), que inerva las capas musculares.⁷

Serosa gástrica

La serosa del estómago es como la descrita para el tubo digestivo en general. Se continúa con el peritoneo parietal de la cavidad abdominal a través del epiplón mayor y con el peritoneo visceral del hígado a través del epiplón menor.⁷

Histofisiología

Las glándulas gástricas producen alrededor de 2-3 litros de jugos gástricos al día. Estas secreciones están compuestas de:

1. Agua: que se deriva del líquido extracelular en el tejido conectivo intersticial y se libera a través de las células parietales.⁹
2. HCl y Factor intrínseco gástrico: elaborado por células parietales.⁹
3. Enzimas: pepsinógeno, renina y lipasa gástrica (que las células principales producen).⁹
4. Una glucoproteína protectora: moco visible (elaborado por células de revestimiento de la superficie).⁹
5. Moco soluble: que se transforma en parte del contenido gástrico (producido por células mucosas del cuello) y forma una capa de moco que recubre el epitelio del estómago.⁹

Las tres capas de músculo de la muscular externa interactúan de tal manera que durante la contracción el contenido del estómago se bate y el alimento ingerido se licua para formar el quimo, un líquido viscoso. La contracción

independiente de la muscularis mucosae expone al quimo al área total de la superficie de la mucosa gástrica.⁹

Vaciamiento del contenido gástrico

La interacción entre neuronas de los plexos mientérico y submucoso conserva una presión intraluminal constante, sin tomar en cuenta el grado de distensión del estómago. La contracción coordinada de la muscularis externa y la relajación momentánea del esfínter pilórico permiten el vaciamiento del estómago mediante el aporte intermitente de alícuotas pequeñas de quimo al duodeno.⁹

El ritmo al que el estómago libera su quimo al duodeno depende de la acidez, el contenido calórico, de grasas, y la osmolalidad del quimo.⁹

Los factores que facilitan el vaciamiento, son, el grado de distensión del estómago y la acción de la gastrina, hormona que estimula tanto la contracción de la muscularis externa de la región pilórica como la relajación del esfínter pilórico. Los factores que inhiben el vaciamiento gástrico incluyen distensión del duodeno; abundancia de grasas, proteínas o carbohidratos, e incremento en la osmolaridad y acidez excesiva del quimo en el duodeno. Estos factores activan un mecanismo neural de retroalimentación al estimular la liberación de colecistocinina, la cual contrarresta la acción de la gastrina, y favorece la liberación del péptido inhibidor gástrico, que también inhibe las contracciones del estómago.⁹

Fisiología

El estómago tiene 5 funciones fundamentales:

1. Motora.
2. Secretora.
3. Endocrina.
4. Inhibidora de la población bacteriana ingerida.

5. Función de defensa contra la absorción de sustancias nocivas o tóxicas.¹⁰

Las funciones principales de la motilidad gástrica son 4 acomodar y almacenar la comida ingerida, moler o “triturar” las partículas sólidas, mezclarlas y conducir el alimento hacia el duodeno en forma controlada y regulada. El musculo especializado en el EEI y el píloro regula el tránsito a través de estas regiones y evita el reflujo oral.¹¹

Para realizar estas funciones el estómago revela un alto grado de especialización regional; en términos funcionales, se puede dividir en tres regiones diferentes: el estómago proximal (que incorpora el cardias, el fundus y el cuerpo proximal), el estómago distal (el cuerpo distal, el antro y el píloro). Para cumplir su función de optimización de la digestión de la comida conducida hasta el intestino, la función motora se regula por un mecanismo de retroalimentación que proviene del intestino delgado.¹¹

Características del musculo liso del sistema gastrointestinal

La disposición de los filamentos en las células musculares no sigue un patrón longitudinal sino oblicuo, formando una red, debido a esta disposición debemos tener en cuenta que la contracción del musculo liso acorta la fibra pero a la vez la vuelve más ancha. Los filamentos se anclan entre sí a través de los cuerpos densos que permiten fijarlos a la membrana. La contracción del músculo liso es generada por la despolarización y el potencial de acción genera la entrada de calcio y la liberación de calcio de las cisternas terminales.¹²

Los neurotransmisores presentes en el sistema gastrointestinal (acetilcolina, noradrenalina, PIV, motilina, sustancia P) y las hormonas (gastrina, colecistocinina y somatostatina) pueden modular la actividad de las células del musculo liso. La presencia de uniones de interconexión o nexos (gap junctions), permite un efecto de acoplamiento eléctrico entre las células. Esto hace que el músculo funcione como un musculo unitario: la estimulación de una sola célula determina la contracción de todo el musculo.¹²

El musculo liso presenta una actividad constante que constituye su tono muscular en reposo. Las dos capas musculares externas (circular y longitudinal), difieren en cuanto a su inervación; la primera es altamente inervada por fibras inhibitorias vagales y la segunda presenta inervación excitatoria escasa principalmente de tipo colinérgico.¹²

-Ritmo eléctrico básico

El ritmo eléctrico básico se refiere a la capacidad del musculo liso gastrointestinal de generar contracciones “espontaneas”, se ha demostrado que estas contracciones son consecuencia de la despolarización “espontanea” de grupos de células, que funcionan como un marcapasos, generando ondas eléctricas que siguen un patrón regular llamado ritmo eléctrico básico (REB).^{11,12}

Don Santiago Ramón y Cajal describió, en el plexo mientérico de Auerbach del intestino de la rana y de los mamíferos, un tipo de células nerviosas que llamo neuronas simpáticas intersticiales conocidas actualmente como células intersticiales de Cajal (CIC), estas parecen ser las responsables de generar la actividad eléctrica lenta o de ondas lentas que dispara los potenciales de acción que induce la motilidad espontanea del musculo intestinal.¹² Estas células (CIC) están acopladas eléctricamente con las células musculares lisas a través de uniones tipo gap.¹¹

El REB consta de ondas eléctricas lentas y rítmicas de despolarización y de repolarización. Solo si la despolarización llega al umbral se puede disparar el potencial de acción que desencadena la liberación de calcio, seguida al final por la contracción muscular. (Figura 9)¹²

La frecuencia y amplitud de las ondas REB y, por lo tanto, la posibilidad de contracción del musculo pueden ser moduladas por la intervención de neurotransmisores y de hormonas.¹²

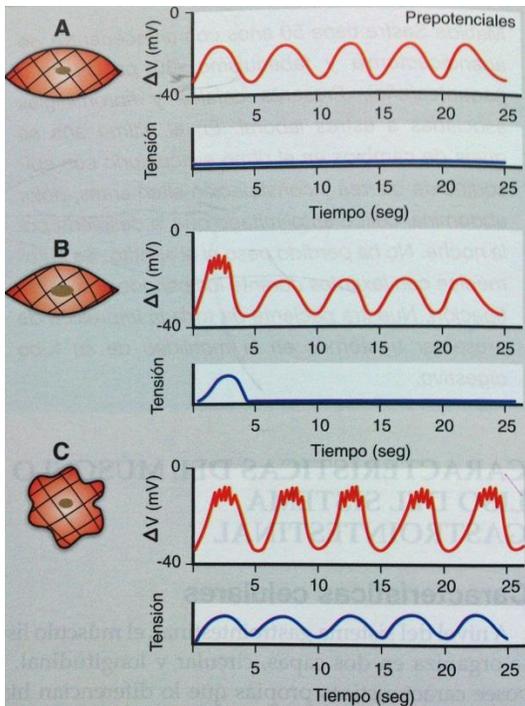


Figura 9 Ritmo eléctrico básico A. La despolarización no alcanza el umbral y no hay tono muscular **B.** Despolarizaciones que alcanzan el umbral siempre produciendo potenciales de acción y ondas de tensión **C.** Algunas despolarizaciones alcanzan el umbral y se produce tensión solo donde hay potenciales de acción.

Tomado de Mario A., Daniel P., et al. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ª ed. Editorial Panamericana: 2010

-Movimientos peristálticos

Un movimiento peristáltico es aquel que permite el desplazamiento del bolo alimenticio en sentido caudal. Típicamente, un movimiento peristáltico combina la contracción de la capa muscular circular proximal y la relajación de la capa muscular circular distal con la relajación de la capa muscular longitudinal proximal y la contracción de la capa muscular longitudinal distal, estos movimientos se observan en todo el tubo gastrointestinal y poseen características que dependen, a su vez de la anatomía de cada segmento y del control específico en cada caso.

11,12

-Movimientos de mezcla

Los movimientos de mezcla acentúan el contacto del bolo alimenticio con las secreciones y con las enzimas para la digestión, y con las paredes mucosas para la absorción. Estos movimientos son más frecuentes a nivel del estómago, intestino delgado y del colon.¹²

Patrones de Actividad gástrica contráctil

-Actividad en el periodo interdigestivo

La porción proximal del estómago presenta una actividad tónica similar al esófago mientras que el segmento distal muestra una actividad fásica similar al resto del tubo digestivo. Ésta consiste en una contracción del músculo longitudinal y relajación del circular que permite un barrido del contenido del tubo digestivo en dirección caudal. Todo el material líquido y sólido que permanece en el estómago luego de la actividad provocada por la ingesta es movilizado en bloque gracias a la organización de un ritmo eléctrico que comienza en el estómago y se difunde por el resto del tubo. Éste se denomina complejo mioeléctrico migratorio (CMM).¹² o complejo motor migratorio.¹¹

En el estómago los patrones de actividad del CMM tienden a comenzar y finalizar en forma simultánea en todos los sitios, en lugar de propagarse como ocurre en el intestino delgado.¹¹

En los periodos interprandiales se pueden evidenciar en el estómago una serie de contracciones que mantienen un ritmo regular en cada persona duran 2-3 hr. y su patrón se puede dividir en 4 fases:^{12,10}

- I. Contracciones irregulares de baja frecuencia
- II. Contracciones más regulares con mayor frecuencia
- III. Contracciones muy regulares, de alta frecuencia
- IV. Retorno a la quietud¹²

La función del CMM es permitir la eliminación de los residuos alimenticios que hayan quedado en las paredes gástricas después del vaciamiento. Una característica importante de resaltar es que la fase III, la más regular y de mayor frecuencia, está asociada con la presencia de motilina.¹¹ El CMM desaparece en los periodos postprandiales, cuando el alimento permanece en el sistema gastrointestinal y ocurren los fenómenos asociados a la digestión.¹²

-Actividad motora postprandial

El patrón regular del complejo mioeléctrico migratorio es reemplazado tan pronto el alimento ingresa en el estómago desde el esófago.¹²

Al iniciar la secuencia de la deglución, el EEI, el fundus y el cuerpo se relajan a esto se le llama relajación receptiva gástrica.^{11, 12} La relajación se acentúa con la entrada de alimento al estómago y su distensión, en respuesta a un reflejo mediado por fibras vagales y por neurotransmisores inhibitorios, posiblemente el óxido nítrico, lo que da lugar a la acomodación gástrica.¹²

El fundus del estómago aún en periodos postprandiales presenta movimientos de baja frecuencia y poca intensidad ya que su función es de reservorio. El óxido nítrico y el péptido inhibitorio vasoactivo parecen ser los principales neurotransmisores inhibitorios. En el cuerpo, en cambio, encontramos movimientos de mayor frecuencia e intensidad, pero menores que a nivel del antro.¹²

Se demostró que varios otros factores modulan el tono fúndico. La distensión antral induce la relajación (reflejo gastrogástrico), así como la acidificación duodenal, la distensión y perfusión intraduodenal con lípidos y proteínas (reflejo duodenogástrico) y la distensión colónica (reflejo gastrocólico).¹¹

Los alimentos se estratifican en las dos primeras porciones del estómago: los sólidos sedimentan hacia las paredes y los líquidos se quedan en la luz. Por encima de todo el contenido gástrico, se ubican los lípidos, flotando sobre el medio acuoso. El movimiento peristáltico hacia el antro y hacia el píloro se denomina propulsión.¹²

El antro pilórico, en presencia de alimentos, posee contracciones de tipo peristáltico muy intensas, que tienen el objetivo de fragmentar los alimentos sólidos, canalizarlos hacia el píloro y expulsarlos hacia el bulbo duodenal (movimientos de batido/trituración).¹²

Las partículas de menos de 2mm pueden atravesar el píloro y pasar al duodeno, pero el resto es devuelto al antro mediante movimientos de retropropulsión hasta que se muelan y alcancen el tamaño adecuado para atravesar el esfínter

pilórico. El vaciamiento gástrico varía según se trate de líquidos y sólidos. El agua se vacía rápidamente pero los sólidos tardan más tiempo y sólo atraviesan el píloro cuando alcanzan el tamaño de 2mm.¹²

La velocidad de vaciado también depende del tipo de alimentos: por ejemplo la glucosa y las grasas tardan más en abandonar el estómago y lo mismo sucede con el aumento de la osmolaridad, el pH y el frío o el calor. El ejercicio muscular moderado acelera el vaciamiento pero el intenso también retarda la evacuación gástrica, de la misma manera que el estrés, la ansiedad y la depresión.¹²

El píloro representa la separación anatómica entre el estómago y el duodeno. La presión en su interior no es muy alta, lo cual ha hecho dudar a los investigadores sobre su carácter de esfínter. Hasta ahora, lo único que sabemos con certeza es que el píloro se abre en respuesta a la motilidad antral (a través de la actividad antropiloroduodenal coordinada) y cualquier factor que la favorezca, facilitará también el vaciado gástrico.¹² La coordinación antropiloroduodenal se suprime durante la fase de latencia y predominan ondas contráctiles pilóricas aisladas, que tal vez sirvan para retener las partículas sólidas en el estómago hasta que se produzca la trituración.¹¹ No se ha descrito ningún tipo de reflejo que controle la apertura del píloro.¹²

El vaciamiento gástrico permite la llegada al duodeno de una emulsión fuertemente hipertónica, compuesta de partículas sólidas en un medio líquido ácido, con la presencia de cierta cantidad de lípidos. Debido a su composición, la llegada del bolo al duodeno ocurre por etapas, permitiendo el paso del quimo y la digestión de los alimentos.¹²

El vaciamiento gástrico ocurre en tres fases (figura 10):

- 1) De 5 a 20 minutos después del llenado gástrico, los sólidos sedimentan en el cuerpo, mientras los líquidos pasan al duodeno. El antro se encuentra relajado y el cuerpo contraído.¹²

- 2) De 20 a 60 minutos después del llenado gástrico, el píloro está abierto: los líquidos pasan al duodeno y los sólidos de mayor tamaño (más de 2mm) son bloqueados por la estrecha abertura pilórica e impulsados hacia atrás, donde se fragmentan.¹²
- 3) De 60 a 120 minutos desde el llenado gástrico, el antro esta contraído y se forma una pasta compuesta por partículas de pequeño tamaño, capaz de salir hacia el duodeno.¹²

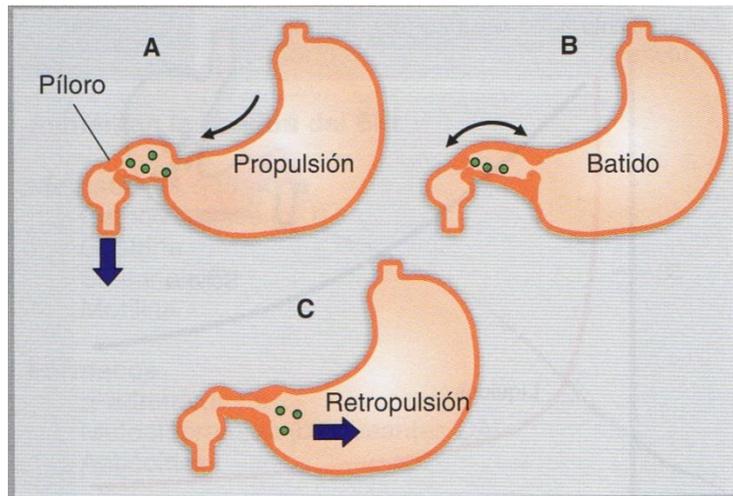


Figura 10 Vaciamiento gástrico

Tomado de Mario A., Daniel P., et al. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ª ed. Editorial Panamericana: 2010.

-Control del vaciamiento gástrico

Cualquier factor que incremente la motilidad gástrica, también favorece el vaciamiento gástrico, porque el píloro no posee actividad independiente. El control del vaciamiento gástrico ocurre en dos fases, gástrica e intestinal¹⁰, se esquematiza en la siguiente figura. (Figura 11)¹²

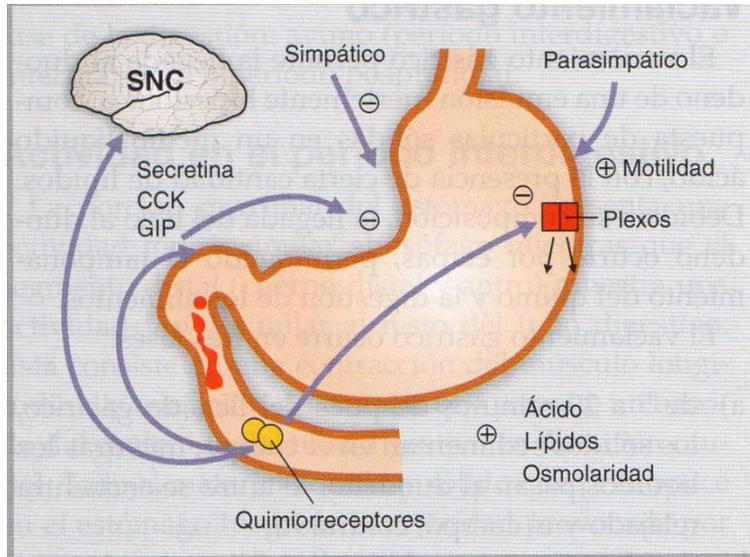


Figura 11 Control del vaciamiento gástrico

Tomado de Mario A., Daniel P., et al. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ª ed. Editorial Panamericana: 2010.

El vaciamiento gástrico está controlado, sólo hasta cierto punto, por factores propios del estómago, como son el grado de llenado y el efecto excitador de la gastrina sobre el peristaltismo gástrico. Es probable que el control más importante del vaciamiento gástrico resida en las señales de retroinhibición del duodeno y que abarcan los reflejos de retroacción del sistema nervioso enterogástrico (SN mientérico, N. extrínsecos que van a los ganglios simpáticos prevertebrales y probablemente a través de los nervios vagos inhibiendo señales exitatorias) y de retroacción hormonal (CCK liberada por el duodeno en respuesta a la cantidad de grasa presente en el quimo, bloquea el aumento de la motilidad gástrica producido por la gastrina, también tienen efecto aunque menor la secretina y GIP). Estos dos mecanismos de retroinhibición actúan de manera concertada para reducir la velocidad del vaciamiento cuando: 1) existe una cantidad demasiado grande de quimo en el intestino delgado, o 2) el quimo es demasiado ácido, contiene una cantidad excesiva de proteínas o de grasa no procesada, es hipo o hipertónico o resulte irritante. De esa manera, la velocidad del vaciamiento gástrico está limitada por la cantidad de quimo que es capaz de procesar el intestino delgado. ¹³

Los sólidos mayores a 2mm que no han pasado al duodeno durante la actividad postprandial lo hacen cuando se reanuda el CMM durante la fase 3.^{12, 11}

-Sensibilidad gástrica

La mucosa gástrica no se caracteriza por receptores sensitivos especializados; posee terminales nerviosas libres que actúan como receptores polimodales y responden al tacto, el ácido y otros estímulos químicos. La información sensitiva se conduce desde los receptores a través de una serie de tres tipos de neuronas primarias aferentes:¹¹

- 1) Neuronas primarias aferentes intrínsecas: Cuyos cuerpos celulares se encuentran en los plexos submucoso o mientérico, aportan la rama sensitiva de los reflejos entéricos intrínsecos, responden a estímulos químicos lumbinales, a la deformación mecánica de la mucosa y al estiramiento y la deformación del músculo.¹¹
- 2) Neuronas primarias aferentes vagales: cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios nudosos y envían estímulos, sobre todo al núcleo del tracto solitario, se ramifican en forma extensa en el plexo entérico e infiltran los planos musculares donde corren junto con las células intersticiales de Cajal, son neuronas quimiosensitivas y mecanosensitivas, además de neuronas que trasladan estímulos desde los receptores de tensión en las capas musculares.¹¹
- 3) Neuronas aferentes primarias espláncnicas o raquídeas: cuyos cuerpos celulares se encuentran en el cuerno dorsal de la medula espinal y hacen sinapsis con las neuronas de segundo grado, que ascienden por los tractos espinotalámico y espinoreticular, y por las columnas dorsales, son fibras "C" no mielinizadas sensibles a la capsaicina, que contienen neuropéptidos, estas fibras representan la vía principal para la transmisión de una variedad de estímulos nociceptivos desde el intestino.¹¹

CONTROL NERVIOSO

La muscular de la mucosa también está formada por dos capas bastante delgadas que en general son una circular interna y otra longitudinal externa.⁷

El control nervioso del sistema gastrointestinal, se realiza a través de la innervación extrínseca, correspondiente al sistema nervioso somático y vegetativo, en sus divisiones simpática y parasimpática. La innervación intrínseca está constituida por el sistema nervioso entérico, que actualmente se considera como una tercera división del sistema vegetativo y que está formado por los plexos mucoso, submucoso y mientérico.¹²

-Control nervioso extrínseco

La innervación extrínseca del sistema gastrointestinal está constituida por las fibras preganglionares de los nervios parasimpáticos y posganglionares de los nervios simpáticos (Figura 12 y 13). Casi toda la innervación parasimpática proviene de los nervios vagos desde los dos tercios inferiores del esófago hasta la mitad derecha del colon transversal. Los nervios pélvicos inervan la mitad distal del colon descendente y el recto, incluido el esfínter anal interno. La innervación simpática la constituyen las fibras posganglionares de los nervios espláncnicos mayor y menor e hipogástrico. Existen otras diferencias en cuanto a los neurotransmisores liberados en las terminaciones sinápticas posganglionares. Los principales neurotransmisores que se liberan a nivel del sistema gastrointestinal y sus efectos se presentan en el Cuadro 1.¹²

Neurotransmisor	Función	Receptores	2° Mensajero
Acetilcolina	Estimula la musculatura lisa	Muscarinicos M3	IP3/DAG
Noradrenalina	Inhibe la capa muscular externa a nivel del plexo Inhibe directamente la musculatura externa Estimula la muscular de la mucosa	α -2 β -2 α -1	Gi (disminuye AMPc) Gs Aumenta AMPc IP3/DAG
Serotonina	Estimula en forma directa la musculatura externa Estimula la musculatura externa a través del plexo	5HT ₂ B 5HT ₄	Gs Aumenta AMPc Gs Aumenta AMPc
Histamina	Estimula la secreción acida gástrica a través del plexo Estimula la liberación de acetilcolina	H ₂ H-1	
Sustancia P	Estimula la musculatura externa	NK-1	
Óxido nítrico	Relaja la musculatura externa Produce vasodilatación Relaja los esfínteres Interviene en la relajación receptiva refleja gástrica Protege la mucosa intestinal	GC tipo 2 (soluble)	

Cuadro 1 Principales neurotransmisores del sistema gastrointestinal

Tomado de Mario A., Daniel P., et al. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ª ed. Editorial Panamericana: 2010

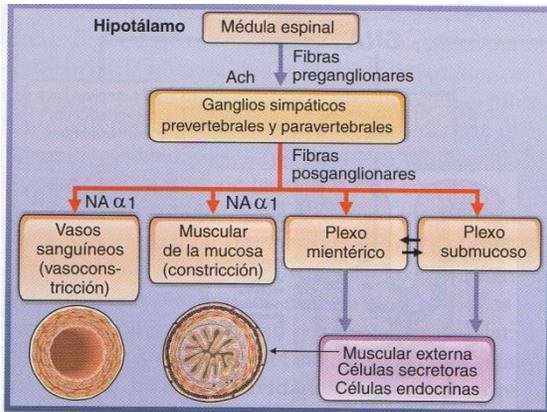


Figura 12. Inervación simpática del tubo digestivo

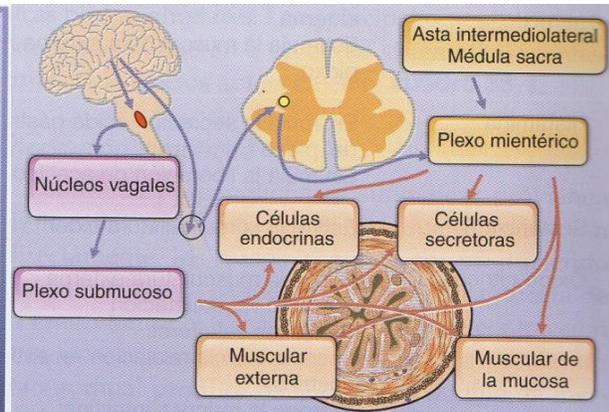


Figura 13. Inervación Parasimpática del tubo digestivo

Tomadas de Mario A., Daniel P., et al. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ª ed. Editorial Panamericana: 2010

-Control nervioso intrínseco

El sistema nervioso entérico está formado por los principales plexos intramurales que son: el plexo submucoso o de Meissner y el mientérico, o de Auerbach. Las funciones de ambos plexos son similares, pero la contribución de cada uno de ellos a las funciones digestivas es diferente: el plexo mientérico controla principalmente la motilidad, mientras que el plexo submucoso modula el flujo sanguíneo, las secreciones y, en particular, los mecanismos de transporte de iones.¹²

En los plexos se han identificado numerosos neurotransmisores. Entre ellos se encuentran: la Acetilcolina (ACh), la sustancia P (SP), la noradrenalina (NA), la somatostatina (SS), el neuropéptido Y (NY), el ATP, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el óxido nítrico (NO). Las interacciones entre los neurotransmisores, sus receptores celulares, los canales iónicos involucrados y los mediadores intracelulares, determinan en última instancia el comportamiento del sistema gastrointestinal en cuanto a cada una de sus funciones.¹²

Reflejos locales y sistémicos

El control nervioso sobre el sistema gastrointestinal se ejerce a través de mecanismos reflejos, cuyos soportes anatómicos son los arco reflejos. Los receptores se ubican en la mucosa o submucosa; las vías aferentes llegan a los plexos locales y de allí, después de relevar sobre una o varias interneuronas, a través de aferencias nerviosas extrínsecas, llegan a los centros ubicados en la médula espinal o en el bulbo raquídeo. Eventualmente, estos centros subcorticales pueden enviar fibras a centros superiores. Las vías eferentes que se originan en el encéfalo, a través de los pares craneales o de los nervios espinales, pasan a formar parte de los nervios simpáticos y parasimpáticos. Estos inervan las neuronas ganglionares paravertebrales o prevertebrales o los plexos del sistema nervioso entérico y llegan directa o indirectamente a los órganos efectores (Figura 14).¹²

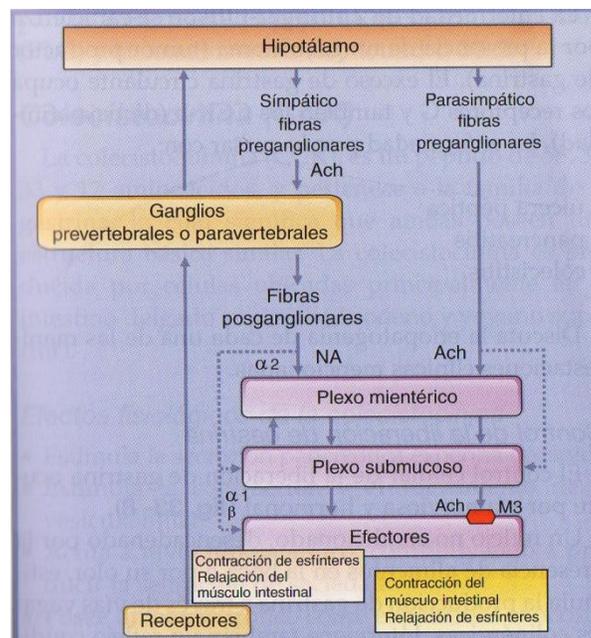


Figura 14 Organización de los reflejos locales y centrales del sistema digestivo

Tomado de Mario A., Daniel P., et al. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ª ed. Editorial Panamericana: 2010

El sistema gastrointestinal posee una amplia autonomía funcional. Esto significa que existen muchas funciones que se pueden realizar sin que intervenga la inervación extrínseca, como lo demuestra su presencia aun cuando se

seccionen las terminaciones extrínsecas con fines experimentales o terapéuticos.¹²

Control hormonal

En el sistema gastrointestinal se encuentran abundantes células productoras de hormonas, al igual que en el sistema nervioso central con el que comparte el mismo origen embriológico.¹²

Las hormonas producidas por estas células son liberadas a la luz del tubo gastrointestinal, así como a la circulación, donde modulan la actividad del sistema gastrointestinal. En los órganos blanco, se encuentran receptores moleculares específicos para cada una de las hormonas. Para la misma hormona pueden existir diferentes receptores moleculares, con diferentes afinidades por la hormona.¹²

Las hormonas, al igual que los fármacos, pueden actuar de forma diferente dependiendo de su concentración. Por eso es necesario diferenciar los efectos fisiológicos de los efectos farmacológicos de una hormona. Los primeros se refieren a los efectos que tiene la sustancia cuando actúa en dosis que corresponden a las concentraciones habituales presentes en el organismo. En cambio son efectos farmacológicos aquellos producidos por una hormona que se encuentra en el organismo en dosis patológicamente altas, debido a una sobreproducción anómala.¹² En el siguiente cuadro se resumen los efectos fisiológicos y farmacológicos de las hormonas más conocidas que regulan la función digestiva. (Cuadro 2)

Hormona	Producción	Estimulo	Inhibición	Efectos Fisiológicos	Efectos Farmacológicos
Gastrina	Células G en: antro pilórico, duodeno e íleon;	Casi todos los alimentos Reflejo al olfato visión o gusto. Dilatación del cuerpo y antro	pH de 2-1	-↑ Secr. Ac. Gástrico -Estim. Secreción Pepsinógeno y Factor intrínseco -Efecto trófico en el TGI -↑tono en EEI	-Contracción de vesícula Biliar -↑Prod. enzimas pancreáticas -Estimula secr. biliar de iones y H ₂ O
CCK	Células en duodeno y	Ac. Grasos y triglicéridos en		-Estim. secreción pancreática exocrina	-Estim. Células oxínticas p/ prod. Ac.

	yeyuno superior	bulbo duodenal		orgánica -Estim. contracción y vaciamiento de la vesícula biliar -A nivel hipotalámico para la sensación de saciedad -Efecto trófico en páncreas exocrino	Clorhídrico -↑ secr. insulina y glucagón -Estim. Secreción biliar y de calcitonina -Aumenta la motilidad del antro pilórico, intestino delgado y colon
Secretina	Células S de duodeno y yeyuno	Ácido en el bulbo duodenal	pH alcalino en bulbo duodenal	-Estim. secreción pancreática exocrina inorgánica (iones, H ₂ O, y bicarbonato) -Potencia acción de -CCK -Estimula secreción de bilis acuosa	-Inhibe secreción de gastrina e hidrogeniones -Inhibe secreción de somatostatina -Disminuye motilidad antral y duodenal -Reduce el efecto estimulador de la gastrina sobre el EEI
VIP	Terminaciones nerviosas de los plexos intramurales del sistema GI	--	--	-Estim. secreción intestinal de electrolitos y H ₂ O -Vasodilatación en arteriolas del SGI -Inhibe secr. Ac. gástrico -Potencia acción de Ach en glándulas salivales	--
SS	Células D en los islotes del páncreas endócrino y en la mucosa digestiva	pH ácido en el estómago	ACh	-Inhibe efectos de: Gastrina, VIP, GIP, secretina y motilina -Inhibe: Secr pancreática exocrina Secr gástrica ácida Motilidad SGI	--

				Contracción vesícula biliar Absorción de glucosa, amino ácidos y triglicéridos	
GIP	--	Presencia de glucosa, amino ácidos o grasas en el intestino		- Activa la liberación de insulina	-inhibe secreción ácida gástrica
Pep YY	Células del duodeno, íleon y colon	CCK y Secretina	--	-Inhibitorios sobre: Secr ac. gástrico Secr pancreática exocrina Motilidad SGI Vaciamiento gástrico Flujo sanguíneo SGI	--
Motilina	Células Mo de la mucosa del SGI (especialmente en el duodeno)	Secretada durante los periodos interprandiales	--	-Regula la motilidad durante los periodos interdigestivos y se relaciona especialmente con la fase III del CMM	--

Cuadro 2 Efectos fisiológicos y farmacológicos de las hormonas más conocidas que regulan la función digestiva

Tomado de Mario A., Daniel P., et al. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ª ed. Editorial Panamericana: 2010

DEFINICIÓN

La gastroparesia es un trastorno clínico caracterizado por síntomas gastrointestinales superiores relacionados con retraso en el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos en ausencia de obstrucción mecánica. La diabetes mellitus ha sido la causa más común de gastroparesia y la gastroparesia idiopática también es responsable de un tercio de todos los casos crónicos.¹⁴ Es una forma de parálisis gástrica; los síntomas crónicos son resultado de una motilidad gástrica anormal la cual provoca retraso en el vaciamiento gástrico causando una morbilidad significativa. Es importante mencionar que la presencia de retraso en el vaciamiento gástrico no es siempre la causa de los síntomas ni la severidad de ellos en los pacientes.¹⁵ Se ha propuesto usar el término gastroparesia solo cuando la persistencia y severidad del retraso en el vaciamiento gástrico se encuentre en ausencia de obstrucción mecánica.¹⁶

Según la Asociación americana de gastroenterología en la revisión técnica sobre el diagnóstico y tratamiento de la gastroparesia del 2004, la gastroparesia es un trastorno crónico sintomático del estómago que se caracteriza por el retraso del vaciamiento gástrico sin obstrucción mecánica alguna.¹⁷

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos gastrointestinales funcionales son la razón más común para que un paciente visite a su gastroenterólogo, la dispepsia funcional se estima que afecta al 20% de la población adulta en los estados unidos.¹⁸ y la gastroparesia se estima que afecta arriba del 4% en la población de los estados unidos.¹⁹ Las mujeres constituyen la mayoría con una proporción de 4:1 y la edad media de inicio es a los 34 años, la razón de esta proporción es desconocida; *Soykran et al* reportó que el 62% de los pacientes con gastroparesia idiopática revelaron una historia de abuso psicológico o sexual. También hay pruebas de la diferencia en el vaciamiento gástrico de líquidos y sólidos entre géneros, con un vaciamiento

gástrico más lento en las mujeres que en los hombres.¹⁸ En un estudio de siete mujeres con ciclos menstruales regulares el vaciamiento gástrico de sólidos fue significativamente lento durante la fase lútea del ciclo comparada con la fase folicular, esto se asocia al efecto en la reducción de la contractilidad que la progesterona tiene sobre el músculo liso.^{15,17}

La prevalencia de la gastroparesia es desconocida debido a las dificultades inherentes a la realización de estudios básicos confiables en la población ya que se carece de métodos de fácil diagnóstico que se puedan aplicar extensamente. Aunque la gastroparesia se reconoce como causa en aumento de hospitalizaciones y esto provoca altos costos en salud en los estados unidos. Recientemente usando los recursos únicos del Proyecto Epidemiológico de Rochester, la epidemiología de la gastroparesia en la comunidad fue estudiada; se encontró que la gastroparesia (con síntomas típicos y retraso en el vaciamiento gástrico confirmado por gammagrafía) tiene una prevalencia de 24.2 por 100,000 habitantes y una incidencia de 6.3 por 100,000 personas al año. Como sabemos los síntomas parecidos a la gastroparesia son muchos más comunes en la comunidad que en lo observado y documentado en estudios.²⁰

Sabemos que es grande el grupo de personas con síntomas parecidos a gastroparesia que no han tenido un método para diagnosticar retraso del vaciamiento gástrico. Muchos de esos sujetos tal vez tienen gastroparesia sin detectar u oculta, reflejando el efecto iceberg visto en la enfermedad por reflujo esofágico (ERGE), Síndrome de intestino irritable y enfermedad celiaca.²⁰

Aunado a esto la diferencia entre la alta prevalencia que se documenta en centros especializados de tercer nivel y la baja prevalencia en centros de atención primaria donde la falta de recursos obstaculiza el diagnóstico.¹⁵

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la gastroparesia es poco entendida. Una variedad de mecanismos como la disfunción del nervio vago, disfunción nerviosa simpática,

daño en el sistema nervioso entérico, así como la hiperglicemia por si misma impiden la función gastrointestinal correcta.¹⁴

La gastroparesia ocurre como resultado de la falla en el proceso normal de vaciamiento gástrico, el cual, en personas sanas, es controlado a través de la interacción coordinada entre el sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso entérico y las llamadas “células marcapaso” conocidas como células intersticiales de Cajal,^{14, 15, 21} las cuales son esenciales para la propagación del ritmo gástrico de onda lenta. Cuando estas interacciones fallan y se hace evidente la gastroparesia, el padecimiento será tal vez caracterizado por una o más anormalidades en la motilidad gástrica, incluyendo hipomotilidad del fondo y/o antral, arritmia gástrica y pérdida de la propagación antro-píloro-duodenal.²¹

En la diabetes mellitus, el desarrollo de la gastroparesia está asociado con el desarrollo de neuropatía autonómica, también a menudo es acompañada por perturbaciones en la presión sanguínea y ritmo cardiaco. La neuropatía vagal claramente juega un rol significativo.²¹ También se debe prestar atención a la asociación entre hiperglicemia y vaciamiento gástrico. La hiperglicemia estimula la contracción pilórica (alterando la fase III del CMM¹⁸) e inhibe la contracción antral y así retrasa el vaciamiento gástrico¹⁴

En la gastroparesia idiopática, varios mecanismos fisiopatológicos se pueden involucrar, aunque todos ellos han sido poco estudiados a profundidad.¹⁹ El estrés psicológico probablemente juega un rol importante en el desarrollo y gravedad de los síntomas.²¹ La miopatía gástrica aislada ha sido también descrita como causa de gastroparesia idiopática. Mecanismos inflamatorios tal vez juegan un rol en algunos casos.¹⁹ Estudios de biopsias gástricas de espesor completo indican en pacientes con gastroparesia idiopática y diabética, ausencia de células de Cajal en un tercio de los casos.¹⁸ Además se ha reconocido a la gastroparesia idiopática postinfecciosa como un subgrupo de enfermedad distinta,^{18, 19} y se sugiere que la etiología viral debe ser considerada en pacientes con gastroparesia idiopática cuando su padecimiento es caracterizado por una presentación aguda; este tipo de pacientes tienen tal vez un mejor pronóstico comparado con pacientes que presentan gastroparesia idiopática de causa no viral.^{19, 21}

La cirugía abdominal es la tercera causa más común de gastroparesia encontrada en la clínica y se denomina gastroparesia posquirúrgica. El nervio vago modula la acomodación del fondo y la perístasis fásica antral por eso es que juega un rol importante en la este tipo e gastroparesia.¹⁸, cirugías de estómago, esófago, y pancreatoduodenales son las más comúnmente involucradas;²¹ y en procedimientos como antrectomía, gastroyeyunostomía en Y de Roux y vagotomía; también probablemente se presente en la funduplicatura abierta o laparoscópica.¹⁸

La gastroparesia también se ha reportado en asociación con otras entidades patológicas, digestivas como: Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico, pseudo-obstrucción crónica intestinal, acalasia, enfermedad celiaca, gastritis atrófica, enfermedad ulcerosa péptica, enfermedad de Crohn inactiva y pancreatitis crónica y no digestivas como: anorexia nerviosa, enfermedad de Parkinson, enfermedades autoinmunes (especialmente esclerosis sistémica y en menor medida lupus eritematoso sistémico, polimiositis-dermatomiositis¹⁹) enfermedad tiroidea, insuficiencia renal crónica.¹⁸ La estasis gástrica es encontrada en distrofia miotónica, distrofia muscular progresiva y amiloidosis primaria o secundaria.¹⁹

DIAGNÓSTICO

Se diagnostica gastroparesia cuando se demuestra un retraso del vaciamiento gástrico en una persona sintomática después de excluir otras posibles causas de los síntomas.¹⁷

La gastroparesia está asociada con síntomas gastrointestinales altos como náusea, vómito y plenitud postprandial.²² Los síntomas de la gastroparesia aparte de los mencionados arriba incluyen saciedad temprana, distensión abdominal, dolor abdominal, pérdida de peso y menos común ganancia de peso, pero estos síntomas no son específicos y podrían enmascarar otras patologías.²³

Antes de cualquier valoración de la actividad motora gástrica o la tasa de vaciamiento gástrico, se debe excluir cualquier enfermedad orgánica. Después se

recomienda realizar una endoscopia alta para valorar alguna otra causa como obstrucción mecánica. Los estudios de laboratorio suelen excluir anomalías en el balance de iones, glicemia y función tiroidea. Entonces sí el próximo paso será la valoración de la función motora gástrica. ¹⁶

La gammagrafía gástrica sigue siendo actualmente el estándar de oro para el diagnóstico de la gastroparesia. Ésta, implica la ingestión de un alimento marcado con tecnecio 99m (99mTC) después de una noche de ayuno. Para evitar la variación en los resultados entre laboratorios la Sociedad de Neurogastroenterología y Motilidad y la Sociedad de Medicina Nuclear recientemente ha recomendado usar un alimento estandarizado de huevo blanco (huevo, dos rebanadas de pan blanco, mermelada de fresa (30g), agua (120ml) y azufre coloidal tecnecio-99m; 0.521 mCi) (Egg Beaters®; ConAgra Foods Inc., Omaha, NE, USA). La técnica consiste en medir la cantidad del alimento radio marcado restante en el estómago a determinados lapsos de tiempos después de la ingestión, el estudio se considerará positivo cuando más del 60% del alimento residual contenido es detectado en el estómago dos horas después de la ingesta, o más del 10% de contenido residual encontrado a las cuatro horas. ²¹

TRATAMIENTO

Las terapias para la gastroparesia incluyen modificaciones nutricionales, medicamentos para estimular el vaciamiento gástrico, medicamentos que reducen el vómito, técnicas endoscópicas y quirúrgicas e intervenciones psicológicas. ¹⁹

Dentro de las modificaciones nutricionales se encuentran comidas más frecuentes y pequeñas en cantidad durante el día y restringidas en contenido graso, en ocasiones se recomienda nutrientes líquidos en su mayoría en el consumo diario de alimentos, alimentos con bajo contenido de fibra son recomendados para prevenir la formación de bezoares y en pacientes con diabetes es esencial el control glicémico. ¹⁶

El manejo farmacológico consiste en medicamentos procinéticos como la metoclopramida, domperidona, cisaprida, y eritromicina son los procinéticos mejor estudiados.¹⁶ Agentes antieméticos; (El síntoma y signo más incapacitante de la enfermedad son la náusea y el vómito) así como los procinéticos, estos medicamentos son elegidos empíricamente pues no hay a la fecha ensayos clínicos que apoyen el uso específico de algún agente, lo más común es que se prescriba inicialmente una fenotiazida como la proclorperazina, o un antihistamínico como la ciclizina. Si estas dos clases de antieméticos fallan para controlar los síntomas, los antagonistas del receptor 5-HT₃ como el ondansetrón y granisetron podrían ser probados.¹⁸

En casos refractarios con pérdida de peso severa las terapias invasivas como la colocación de una sonda de yeyunostomía, inyección intrapilórica de toxina botulínica, gastrectomía parcial quirúrgica o estimulación gástrica eléctrica, entre otras son en ocasiones consideradas.¹⁶

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La gastroparesia aunque puede ser exclusivamente un trastorno de la conducción intrínseca del estómago el cual puede ser dado por múltiples causas, en verdad es un trastorno complejo de la motilidad gástrica que genera síntomas y signos clínicos que van desde leves hasta severos pudiendo llegar a ser incluso incapacitantes.

Se ha manejado con bases empíricas desde cambios significativos en la dieta, terapias alternativas, hasta cirugías derivativas, pasando por la administración de fármacos procinéticos, antieméticos, e incluso en ocasiones tratamientos psiquiátricos pensando en que el trastorno pudiera tener origen en alteraciones como la bulimia o anorexia nerviosa, que por desgracia también se presentan habitualmente en pacientes jóvenes con predominio en el sexo femenino al igual que en la gastroparesia.

Los resultados no pueden ser considerados óptimos ya que en la mayoría de los casos los pacientes tienden a tener recaídas de leves a severas y que incluso en su desesperación los pudo haber llevado hasta el suicidio por lo que hoy en día no sabemos a ciencia cierta cómo tratar a este tipo de pacientes óptimamente.

Por lo anterior nos surge la siguiente pregunta de investigación ¿Qué hay de nuevo en la literatura médica para el manejo de la gastroparesia independientemente de su etiología?

IV. JUSTIFICACIÓN

La gastroparesia es un mal común poco diagnosticado que se asocia a enfermedades como diabetes, procesos psicopatológicos como la bulimia, procesos fisiológicos como el embarazo, enfermedades sistémicas entre otros,

que habitualmente son confundidos en la práctica clínica con síndrome de intestino irritable, colitis inespecífica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera péptica y todos los tratamientos que se ofrecen tienen invariablemente el denominador común del fracaso, por lo que consideramos es justificable la búsqueda en la literatura mundial para establecer esquemas de manejo.

El buen diagnóstico y tratamiento implican disminución de gastos, lo cual implica la disminución del coste social de la enfermedad y el buen control de las patologías o alteraciones de base que provocan la parálisis de los músculos que controlan los movimientos normales del estómago.

V. HIPOTESIS

El presente trabajo es de tipo documental, por lo que no requirió del planteamiento de una hipótesis.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión de la literatura mundial sobre la gastroparesia y así integrar de manera estructurada y sistemática la información obtenida para conocer los últimos avances en su diagnóstico y terapéutica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Encontrar si es que existen escuelas diferentes en el manejo de la gastroparesia.

Conocer a través de la revisión de la literatura médica el mejor tratamiento para la enfermedad.

Proponer la posibilidad de un mejor tratamiento para la enfermedad

VII. MATERIAL Y METODO

El presente trabajo de investigación de tipo documental, se llevó acabo en las siguientes etapas:

1. Se realizó una evaluación de la factibilidad de realizar el estudio mediante el asesoramiento del tutor.
2. Fue planteado el problema de manera clara.
3. Se procedió a la búsqueda y a recabar la información más actual utilizando las palabras clave: gastroparesia, gastroparesia diabética, células de Cajal, fisiología gástrica, óxido nítrico, grelina, electroestimulación gástrica, en revistas especializadas y bases de datos como son:
 - 1) World Journal of Gastroenterology
 - 2) Journal of Neurogastroenterology and Motility
 - 3) American Journal of Gastroenterology
 - 4) The Medscape Journal of Medicine
 - 5) Journal of human nutrition and dietetics
 - 6) Pubmed
 - 7) New England Journal of Medicine
 - 8) Hinari
 - 9) Cochrane
 - 10) Proquest
 - 11) Ebscohost
 - 12) AccessMedicine
4. Una vez obtenidos los artículos se procedió a su lectura y de esa manera fueron seleccionados los trabajos de investigación con más alto nivel de evidencia, que hayan sido publicados en el periodo 2000 a 2013.

Se empleó el método de medicina basada en evidencias. El cual se define como la utilización consciente, explícita y previa evaluación de la mejor certeza científica, para tomar decisiones relacionadas con el cuidado de la salud de las personas. También el concepto puede ser aplicado a los propios receptores de los

cuidados de la salud, ya que con la difusión de los conocimientos a través de múltiples sistemas automatizados un paciente o una comunidad están hoy en condiciones de obtener conocimientos científicos que los ayuden a tomar decisiones sobre aspectos que hacen a su propia salud o a sistemas sanitarios.

Si solo se tuviera en cuenta la experiencia profesional se perderían los avances que la ciencia nos ofrece día a día para mejorar la salud de las personas y las comunidades. Sin la experiencia profesional una excelente evidencia podría ser inaplicable o inapropiada para un paciente individual, o para grupos humanos de distintas características culturales, socioeconómicas o epidemiológicas.

El proceso de la medicina basada en evidencias sigue las siguientes etapas:

- Formulación de una pregunta clínica y precisa a partir de un problema clínico dado.
- Búsqueda de la literatura de artículos originales, relevantes apropiados para el problema.
- Evaluación crítica de la validez y utilidad de los artículos encontrados (nivel de evidencia).
- Aplicación de los resultados a la práctica clínica al paciente tomando en cuenta su contexto y sus preferencias.

Los objetivos de la medicina basada en evidencias son:

Evaluación de la literatura médica: debido al gran número y al crecimiento exponencial de las publicaciones además de su calidad muchas veces perjudicada por fallas estadísticas y referencias inadecuadas, los estudios de determinado trabajo deben ser analizados en relación con su validez importancia y aplicación.

Reducción del margen de error: Deriva de acciones fundamentales de las evidencias externas, las cuales sufrieron análisis estadísticos depuradores.

Limitación del autoritarismo: En la enseñanza y en la práctica médica, además del estímulo a la iniciativa y la creatividad personal proporcionada por el ejercicio de la medicina basada en evidencia, la experiencia es válida cuando se soporta en evidencias.

Humanización de la relación médico paciente: una formulación precisa del problema que requiere de un interrogatorio minucioso y un examen físico completo para determinar con exactitud todos los problemas del paciente incluidos los psicólogos, familiares y sociales, ayuda a la evaluación y tratamiento de todas las necesidades de salud del paciente, no solo las biológicas.

SISTEMA DE JERARQUIZACIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA

Nivel		Tipo de estudio
I	A	Metaanálisis/varios ensayos clínicos aleatorizados
	B	Un ensayo clínico aleatorizado
II	A	Ensayo clínico sin aleatorizar
	B	Cohortes
III		Casos y controles
IV		Serie de casos/opinión de expertos

FORTALEZA DE LAS RECOMENDACIONES SEGÚN EL NIVEL DE EVIDENCIA

Nivel		Tipo de estudio	Recomendación
I	A	Metaanálisis/varios ensayos clínicos aleatorizados	Muy recomendable
	B	Un ensayo clínico aleatorizado	
II	A	Ensayo clínico sin aleatorizar	Favorable
	B	Cohortes	
III		Casos y controles	Favorable, no concluyente
IV		Serie de casos/opinión de expertos	Sin evidencia sustentable

VIII. UNIVERSO DE TRABAJO

Estuvo constituido por estudios como metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y sin aleatorizar y estudios de cohortes, que hayan publicados sobre gastroparesia de las revistas y bases de datos: World Journal of Gastroenterology, Journal of Neurogastroenterology and Motility, American Journal of Gastroenterology, The Medscape Journal of Medicine, Journal of human nutrition and dietetics, Pubmed, New England Journal of Medicine, Hinari, Cochrane, Proquest, Ebscohost, AccessMedicine.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Publicaciones correspondientes a los años 2000 a 2013.
- Publicaciones en inglés y español.
- Publicaciones disponibles en resumen o texto completo.
- Publicaciones en humanos exclusivamente.
- Artículos de libros o revistas que contengan dentro del título o texto cualquiera de las siguientes palabras: gastroparesia, gastroparesia diabética, células de Cajal, fisiología gástrica, óxido nítrico, grelina, electroestimulación gástrica.
- Páginas de internet disponibles para consultas de la World Journal of Gastroenetrology.
- Artículos indexados.
- Artículos de medicina basada en evidencias: metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y sin aleatorizar, estudios de cohorte y estudios de casos y control randomizados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Publicaciones en idiomas distintos a los descritos
- Publicaciones con estudios en animales

- Artículos cuyas fechas de publicación no correspondan a el periodo 2000 a 2013
- Artículos que no correspondan al tema

IX. IMPLICACIONES ETICAS

El presente trabajo fue de tipo documental, las implicaciones éticas no existieron ya que se respetaron los derechos de autor.

X. RESULTADOS

Se buscaron estudios de tipo metaanálisis, estudios de cohorte, ensayos clínicos aleatorizados y sin aleatorizar, estudios de casos y controles, revisiones; en bases de datos y revistas científicas como World Journal of Gastroenterology, Journal of Neurogastroenterology and Motility, American Journal of Gastroenterology, The Medscape Journal of Medicine, Journal of human nutrition and dietetics, Pubmed, New England Journal of Medicine, Hinari, Cochrane, Proquest, Ebscohost, AccessMedicine que hayan sido publicadas en los años 2000-2013.

Tipo de estudio	Número de artículos
Ensayos clínicos	30
Revisiones	55
Reporte de casos	4
Prospectivos descriptivos transversales	4
Multicentricos descriptivos transversales	4
Carta al editor	1
Guías de práctica clínica	3
Libros	11

Obteniéndose el siguiente documento:

X.I DEFINICIÓN DE GASTROPARESIA

Existen varias definiciones para esta entidad clínica; Según la Asociación americana de gastroenterología en la revisión técnica sobre el diagnóstico y tratamiento de la gastroparesia del 2004 la gastroparesia es un trastorno crónico sintomático del estómago que se caracteriza por retraso del vaciamiento gástrico sin obstrucción mecánica alguna.¹⁷ La gastroparesia es un desorden clínico caracterizado por síntomas gastrointestinales altos relacionados con retraso en el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos en ausencia de obstrucción mecánica.¹⁴ La gastroparesia es una forma de parálisis gástrica; los síntomas crónicos probablemente resulten de una motilidad gástrica anormal asociada a retraso del vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción mecánica.¹⁵ La gastroparesia es un desorden crónico causado por la falla en la bomba gástrica y caracterizado por náuseas, vómito y dolor epigástrico.¹⁸

X.II EPIDEMIOLOGIA

La gastroparesia es una causa relativamente común de náusea, vómito y otros síntomas gastrointestinales altos en pacientes referidos al gastroenterólogo. La incidencia y prevalencia de la gastroparesia es difícil de estimar debido a la incompleta correlación de los síntomas con el vaciamiento gástrico, la alta prevalencia de este trastorno en centros médicos de tercer nivel más que en la comunidad y la falta de pruebas diagnósticas que se puedan aplicar en primer nivel.^{15, 20}

Se asume que el 4% de la población general experimenta síntomas de gastroparesia en algún momento de su vida.^{19, 22, 23}

La prevalencia de la gastroparesia en la comunidad ha sido reportada en 24.2 casos por 100,000 habitantes y solo incrementa a 50.5 por 100,000 si se suman los casos probables o posibles y una incidencia de 6.3 por 100,000 personas al año. En un estudio en el 2012 en el condado de Olmsted en Minnesota el cual incluyó a 4,194 residentes para determinar la prevalencia de

gastroparesia oculta en la comunidad (efecto iceberg) en el cual se demostró que la gastroparesia oculta se presentó en 1.8% de los sujetos de la comunidad estudiados. El efecto iceberg ha sido reconocido anteriormente en múltiples patologías, pero en el caso de la gastroparesia este parece ser impresionante; alrededor del 2% de la población se predice que tiene retraso en el vaciamiento gástrico.²⁰

Las mujeres constituyen la mayoría en una proporción de 4:1 y la edad promedio de la presentación es de 34 años.^{18, 21} También parece asociarse a historia de abuso psicológico o sexual en un 62% de pacientes mujeres con gastroparesia idiopática, además se ha demostrado diferencia en el vaciamiento gástrico entre mujeres y hombres, siendo esta más lenta en el género femenino,^{16, 18} En un estudio de siete mujeres con ciclos menstruales regulares el vaciamiento gástrico de sólidos fue significativamente lento durante la fase lútea del ciclo comparada con la fase folicular, esto se asocia al efecto en la reducción de la contractilidad que la progesterona tiene sobre el musculo liso.^{15,17} Por otro lado un estudio de la Clínica Mayo demostró que la suplementación con estrógeno o progesterona o la combinación de ambos no se asoció con algún cambio en el tránsito intestinal. No hay datos claros que sugieran que el retraso en el vaciamiento gástrico es peor en mujeres que en hombres.¹⁵

Otro factor importante es que a medida en que las tasas de incidencia de la diabetes mellitus aumentan se reflejará en la incidencia de gastroparesia, ya que la diabetes mellitus es la enfermedad sistémica más frecuentemente complicada por la presencia de gastroparesia. Las cifras varían en algunos estudios pero se estima que alrededor del 18% de pacientes con diabetes mellitus reportan síntomas gastrointestinales altos, una gran proporción comparada con los controles en pacientes no diabéticos.¹⁹

La gastroparesia diabética fue descrita inicialmente en 1958 por Kassandra como “gastroparesis diabetorum” en pacientes con diabetes tipo 1 con retención gástrica. Aunque la gastroparesia diabética ha sido tradicionalmente asociada con diabetes tipo 1 avanzada con un pobre control glicémico, se ha venido incrementando el reconocimiento en pacientes con diabetes tipo 2. Se demostró

también en el estudio de Olmsted Minnesota una incidencia acumulativa del 4.8% en la diabetes tipo 1 y un 1% en la diabetes tipo 2 comparado con el 0.1% de los controles.^{24, 20} También se ha observado que los sujetos con diabetes mellitus tipo 1 son cuatro veces más susceptibles de desarrollar gastroparesia que aquellos con diabetes mellitus tipo 2, esto se debe al deficiente control diabético y las altas tasas de neuropatía autonómica que ocurren en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. En el pasado se ha sobreestimado el impacto que tiene la diabetes mellitus en el incremento en las cifras de incidencia y prevalencia de la gastroparesia esto debido a la carencia de un método diagnóstico estandarizado pues solo se asociaba a cuestionarios para detectar la presencia de síntomas gastrointestinales altos.²⁵

Todo lo anterior es consistente con la observación bien establecida de que la gastroparesia diabética se desarrolla típicamente después de ≥ 10 años de diagnóstico y los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 muy probablemente tienen triopatía, lo que es, neuropatía, nefropatía y retinopatía. Mientras que la gastroparesia parece ser más común en la diabetes mellitus tipo 1 comparada con la diabetes mellitus tipo 2, el incremento en la prevalencia de la segunda ha resultado en números más grandes de pacientes con gastroparesia asociada a diabetes tipo 2. Adicionalmente el uso de terapias basadas en incretinas en estos pacientes representa un factor adicional de riesgo para el desarrollo de gastroparesia en estos pacientes.²⁶

La gastroparesia idiopática es al menos tan común como la gastroparesia diabética en muchas series de casos. Los pacientes típicamente son jóvenes o de mediana edad y del 83% al 90% son mujeres. Una cuarta parte se presentan en forma aguda asociadas a gastroenteritis aguda o con síntomas virales prodrómicos como diarrea, fiebre, mialgias y dolor de cabeza. Además la gastroparesia se ha observado después de la vacunación por tétanos, ántrax y hepatitis¹⁹

Aproximadamente el 5% de pacientes que se someten a una vagotomía y drenaje por enfermedad ulcerosa o maligna experimenta náusea vómito y saciedad temprana aunado a la estasis gástrica posoperatoria. La

gastroyeyunostomía en Y de Roux puede ser complicada por el síndrome de estasis de Roux, en el que se presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal y retraso del vaciamiento gástrico, ya sea como resultado de contracciones de las extremidades espásticas o retroperistáltic Roux. La esofagectomía con tracción gástrica a través o con interposición colónica puede curar neoplasias de esófago, pero puede conducir a la gastroparesia. La mitad de los pacientes sometidos a procedimientos con conservación del píloro con el procedimiento de Whipple para el cáncer de páncreas o pancreatitis crónica desarrollan retardo en el vaciamiento. La gastroparesia comúnmente ocurre después de trasplante de pulmón y de corazón-pulmón y puede causar microaspiración en el pulmón trasplantado. La derivación gástrica y la gastroplastía realizado para la obesidad mórbida provocan retardo en el vaciamiento de sólidos y promueve la distensión fúndica, que conduce a una saciedad precoz, anorexia y pérdida de peso. Sin embargo, algunos individuos presentan el vaciado rápido de líquidos calóricos que pueden limitar el grado de pérdida de peso. Numerosos casos recientes de gastroparesia posquirúrgica se han desarrollado después de una funduplicatura para la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En muchos casos, no se sabe si las alteraciones en la motilidad gástrica estaban presentes antes de la cirugía o si se produjo como consecuencia de la cirugía. Se estima que el 4% a 40% de los pacientes sometidos a funduplicatura laparoscópica desarrollan daño vagal durante la cirugía en algún grado. Algunos centros han implementado la gammagrafía gástrica preoperatoria en los que están siendo considerados para una funduplicatura y así detectar individuos en riesgo de gastroparesia.¹⁹

El retraso en el vaciamiento gástrico se ha demostrado que ocurre en un 20-50% de pacientes con dispepsia funcional.^{21, 15, 22}

X.III ETIOPATOGENIA

A pesar de la relativa alta prevalencia de la gastroparesia, la etiología y la fisiopatología de este desorden permanece poco comprendida. La etiología es multifactorial e incluye disfunción parasimpática vagal, hiperglicemia, pérdida en la

expresión neuronal de óxido nítrico, pérdida de neuronas entéricas, anormalidades del musculo liso, y disrupción en las redes de las células intersticiales de Cajal, entre otras como anormalidades metabólicas e inmunológicas.²⁷

El vaciamiento gástrico implica la interacción entre el musculo liso, sistema nervioso entérico, inervación autónoma extrínseca y las células intersticiales de Cajal (CIC). Tradicionalmente la neuropatía autonómica se consideraba como el principal mecanismo de gastroparesia diabética porque se asumió como un síntoma relacionado con la neuropatía diabética. Recientemente la atención se ha enfocado en la inervación intrínseca del estómago, el mecanismo más importante como lo entendemos a la fecha es la pérdida de la expresión de la sintetasa neuronal de óxido nítrico y la pérdida de células intersticiales de Cajal.¹⁴

La gastroparesia puede ser provocada por una combinación de neuropatía autonómica, toxicidad de la glucosa, degeneración del tejido conectivo, formación de productos finales de la glicosilación avanzada y quizá mecanismos autoinmunes. Existe evidencia histológica de degeneración del musculo liso y fibrosis, así como de la densidad anormal de las fibras nerviosas vagales en la gastroparesia, sugiriendo elementos de ambas gastropatía y neuropatía en la condición (Cuadro 3).²⁸

CAUSAS DE LA GASTROPARESIA

Idiopática	Medicamentos: opiáceos, anticolinérgicos, betadrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, glucagón, tetrahidrocannabinol, alcohol, tabaco, etc.
Causas quirúrgicas	Vagotomía y resección gástrica Funduplicatura Esofagectomía Cirugía de bypass gástrico Procedimiento de Whipple Trasplante de corazón o pulmón
Infecciones	Infección por Epstein Barr, varicela,

	parvovirus Enfermedad de Chagas Clostridium Botulinum
Desordenes del sistema nervioso central	Accidentes cerebrovasculares Trauma cerebral Tumores Desordenes del laberinto Convulsiones
Desordenes del sistema nervioso periférico	Enfermedad de Parkinson Guillain Barré Esclerosis múltiple Disautonomías
Desordenes neuropsiquiátricos	Anorexia nerviosa/bulimia Síndrome de rumiación
Enfermedades reumatológicas	Escleroderma Lupus eritematoso sistémico Polimiositis, dermatomiositis
Enfermedades endocrinas y del metabolismo	Diabetes Hipotiroidismo Enfermedad de la paratiroides Desordenes hidroelectrolíticos Falla renal Embarazo Neoplasias (para) de mama, células pequeñas, páncreas
Misceláneos: enfermedades neuromusculares	Amiloidosis Pseudo-obstrucción intestinal crónica Distrofia miotónica

Cuadro 3 Causas de la gastroparesia

Tomado de Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. World J Gastroenterol. 2009.

Muchos trastornos motores gastrointestinales pueden ser relacionados con cambios en el número y/o estructura y/o densidad de las CIC. ²⁹

Estos cambios pueden ser primarios, relacionados a toxinas, neurotoxinas o enfermedades virales, o secundarios como consecuencia de un daño neuronal, tejido dañado o efecto de algún tratamiento. ²⁹

Una ausencia o reducción en el número de CIC (mientéricas, intramusculares o septales) causa ondas lentas eléctricas anormales causando decremento en la contractilidad de las células de musculo liso resultando un vaciamiento gástrico disminuido. Aunque la densidad disminuya las ondas lentas permanecen presentes en la mayoría de los pacientes afectados pero la frecuencia y duración se prolonga. ²⁹ El reporte de un caso en una paciente con gastroparesia idiopática severa nos muestra los hallazgos histopatológicos que corresponden a degeneración de CIC-MY y CIC-IM lo que explica la relajación fúndica anormal y la hipomotilidad antral en su presentación clínica. ³⁰

La depleción de CIC puede ocurrir independientemente de la diabetes, por ejemplo en la gastroparesia idiopática, incluso puede surgir de algún mecanismo autoinmune, hiperglicemia, daño oxidativo asociado, distrofias que resultan en la disminución de la señalización de insulina y factor de crecimiento o la combinación de todas las anteriores y esto puede llevar a una variedad de disritmias gástricas incluyendo disminución de las ondas lentas, bradigastria, taquibradiarritmias, y taquigastria antral. ³¹

La gastroparesia no es la única entidad patológica asociada con la pérdida de células intersticiales de Cajal, también se encuentran condiciones adquiridas como la acalasia, enfermedad de Chagas, pseudoobstrucción intestinal, desordenes inflamatorios del intestino, enfermedades congénitas como la enfermedad de hirschsprung, estenosis hipertrófica pilórica congénita. ³²

Los mecanismos que subyacen a las anomalías en las poblaciones de CIC son poco entendidos actualmente pero varios factores parecen influenciar, se mencionaran los siguientes puntos: 1) el grado variable de obstrucción regional y la dilatación proximal subsecuente, 2) daño en el sistema nervioso, 3) sistema

inmune, 4) plasticidad de las CIC; la relación entre 1 y 4: El grado de disrupción en la red de CIC está en función de la distancia desde la obstrucción y esta es reversible después de que se remueve la obstrucción, destacando el notable grado de plasticidad con el que las CIC cuentan, en el punto 2: Las CIC parecen desarrollarse independientemente del sistema nervioso entérico, sin embargo no se debe concluir que no hay interacción entre los nervios y las CIC, actualmente se desconoce si las CIC y los nervios en estados de enfermedad, a la vez sean lesionados por el mismo mecanismo, o si la lesión a las CIC puede ser secundaria a la pérdida de las estructuras neurales, el punto 3 postula que el rol del infiltrado inflamatorio en el destino de las CIC es actualmente desconocido y la información disponible es limitada a descripciones morfológicas en la relación espacial entre las CIC y las diferentes células inflamatorias que infiltran la pared del intestino, la dificultad en el estudio del daño en las CIC es en parte al hecho de que las CIC son rara vez el único tipo celular afectado en desordenes motores.³²

El número de células inmunopositivas se ve disminuido en el cuerpo y antro gástrico en pacientes con gastroparesia comparado con los tejidos de control.³³ La degeneración del plexo mientérico combinada con la pérdida de CIC ha sido descrita en pacientes con gastroparesia idiopática.³⁴

Un estudio que investigó la asociación entre el estado de las células intersticiales de Cajal y parámetros de electrogastrograma, vaciamiento gástrico y síntomas en un largo cohorte de pacientes con gastroparesia encontró una severa depleción de CIC en un 36% de pacientes con gastroparesia y es correlacionado significativamente con electrogastrogramas anormales.³¹

Otro estudio presento datos en su reporte que sugieren que la inducción de Hemo oxigenasa 1 protege a las CIC del daño al contrarrestar los efectos del estrés oxidativo asociado a la diabetes. Se puede pensar entonces en su uso para la prevención de la pérdida de CIC incluso para revertir la pérdida de estas células.³⁵

Las neuropatías entéricas presentan efectos de medianos a severos en la función gastrointestinal, un número importante de estas patologías parecen afectar preferentemente neuronas que contienen sintetasa neuronal de óxido nítrico

(nSON). La mayoría de las neuronas entéricas que contienen nSON son neuronas motoras inhibitoras musculares que inervan el musculo longitudinal, el circular (incluyendo el musculo de los esfínteres) y la muscularis mucosae. Aunque estas neuronas utilizan co-transmisores el mayor componente de la inhibición es el radical reactivo alto NO^2 (dióxido de nitrógeno) mediado a través del recambio y la acción del producto de la nSON.³⁶ La motilidad gástrica requiere integración de las actividades motoras de todas las áreas del estómago y es en gran parte regulada por: 1. Neurotransmisores excitatorios (acetilcolina) y neurotransmisores inhibitorios (óxido nítrico (ON) y péptido intestinal vasoactivo (PIV)) neurotransmisores que trabajan directamente sobre el musculo liso,^{37, 38} y/o 2. Señales eléctricas que se originan desde las CIC, sin olvidar la modulación del SNC a través del nervio vago. La señalización nitrérgica, el principal mecanismo inhibitorio no adrenérgico no colinérgico (NANC) en el tracto gastrointestinal juega un rol crítico en el control de la acomodación gástrica y la relajación pilórica en respuesta a la ingesta alimentaria.³⁷

Las neuronas inhibitorias nitrérgicas en la pared gástrica secretan óxido nítrico (ON). El ON es una molécula de señalización celular importante; entre sus varias funciones se incluye relajación del musculo liso, y consecuentemente acomodación del fondo y relajación del píloro. El ON es sintetizado por la sintetasa neuronal de óxido nítrico (nSON) la cual se expresa en los nervios entéricos.¹⁴ Estas neuronas tienen importantes roles en la relajación del musculo circular durante los reflejos propulsivos y relajando los esfínteres, para permitir que el contenido luminal pase a través del intestino. Estas células además de contener SON también contienen PIV ambos marcadores inmunohistoquímicos muy utilizados. El PIV contribuye a la transmisión desde las neuronas al musculo. Un componente substancial de la relajación causado por el recambio neuronal de ON es mediado a través de las CIC, y es dependiente de la activación de la ciclasa de guanilato ON dependiente³⁶ que al ser activada por el ON produce un incremento intracelular de Guanosín monofosfato (GMP) permitiendo la relajación muscular.³⁸ Las terminaciones de las neuronas motoras musculares inhibitorias están

estrechamente adosadas a las CIC y las CIC a su vez están acopladas eléctricamente al músculo.³⁶

Las causas subyacentes de la pérdida de la expresión de la SON (sintetasa de óxido nítrico) y el daño en la función neural inhibitoria no son claras. La pérdida de la nNOS en el estómago está ligada a la pérdida de CIC, esto probablemente contribuya a la gastroparesia.³⁶

Se ha sugerido como una característica común entre la gastroparesia, la disfunción eréctil y la disfunción en la regulación cardiovascular en la diabetes al daño de las neuronas nitrérgicas que son más susceptibles en esta patología. La activación de receptores específicos por los productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs) pueden contribuir a la pérdida de las neuronas nNOS. Los AGE son producidos a través de glico-oxidación durante períodos de hiperglucemia sostenida y son por lo tanto un buen candidato para los cambios patológicos en la diabetes.^{31, 36}

El desacoplamiento de la sintasa neuronal de óxido nítrico (nSON) provoca una disminución de la síntesis de NO que conduce a una reducción de la relajación del músculo liso. La Tetrahidrobiopterina (BH₄) (un cofactor esencial para nNOS) es un regulador clave de la actividad de nNOS el cual acopla el flujo de electrones para la generación de ON. Además, la BH₄ se ha demostrado que es un potente antioxidante y agente anti-inflamatorio.³⁷

La investigación reciente se ha centrado en la biosíntesis de BH₄ y gastroparesia porque la reducción de los niveles del cofactor BH₄ pueden alterar la producción de NO por nSON.³⁷

Los bajos niveles de BH₄ perjudican la producción de ON debido al desacoplamiento de nSON, en este estudio se demostró que la proporción intracelular disminuida de BH₄:BH₂ es el detonante molecular responsable de la insuficiencia de ON en la diabetes.³⁷

A pesar de esto, el incremento en la producción de ON con la administración de sildenafil no ayuda en humanos.¹⁴

También es reconocido que los trastornos endocrinos o metabólicos pueden ocasionalmente causar gastroparesia. La hiperglucemia y la hipokalemia se han

asociado con retraso en el vaciamiento gástrico y, en consecuencia, son causas sistémicas potencialmente reversibles de gastroparesia. Hipopituitarismo, enfermedad de Addison e hipotiroidismo han sido asociados con retraso en el vaciamiento gástrico y síntomas gastrointestinales altos.³⁹

Hay evidencia convincente de que las hormonas intestinales también juegan un papel en la regulación del apetito: la administración exógena aguda de CCK, GLP1 y PYY reduce, mientras que la grelina lo aumenta, y es probable que el hambre, la saciedad y náuseas sean puntos del mismo espectro fisiológico, por lo que altas dosis de hormonas intestinales saciantes tienen el potencial para inducir la gastroparesia. (Cuadro 4)³⁹

Hormona intestinal	Sitio de secreción	Estímulo para la liberación	Vaciamiento gástrico	Apetito	Control glicémico
Motilina	Estómago y duodeno	Ayuno, asociado con fase III CMM	Acelera	Desconocido	Desconocido
Grelina	Estómago	Ayuno	Acelera	↑	Desconocido
CCK	Duodeno y yeyuno	Grasas y proteínas	Disminuye	↓	
GLP-1	Intestino delgado distal, colon	Glucosa, ácidos grasos, aminoácidos	Disminuye	↓	↑ secreción de insulina en respuesta a una carga oral de glucosa (efecto de incretina)
Péptido insulino-trópico glucosa-dependiente (GIP)	Intestino delgado proximal	Glucosa, ácidos grasos, aminoácidos	Disminuye	↓	↑ secreción de insulina en respuesta a una carga oral de glucosa (efecto de incretina)
Péptido YY	Intestino delgado distal	Ácidos grasos, aminoácidos, glucosa	Disminuye	↓	Desconocido

Cuadro 4 Efectos de las hormonas intestinales en el vaciamiento gástrico, apetito y control

Tomado de Mario A., Daniel P., et al. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ª ed. Editorial Panamericana: 2010

La grelina es una hormona inicialmente descrita como un ligando endógeno para el receptor secretagogo de la hormona del crecimiento que se expresa mayormente en las células neuroendocrinas en las glándulas oxínticas en el fondo gástrico y duodeno.⁴⁰ La grelina estimula la secreción de la hormona del crecimiento, la motilidad gástrica y la ingesta alimentaria.^{40, 41} Los niveles de grelina endógena aumentan poco antes de una comida y después caen en breve, un patrón que sugiere un papel en el desencadenamiento de las ganas de comer. Esta señal apetito-estimulante desde el intestino al cerebro, actúa a través de las vías vagales aferentes. Las alteraciones en la grelina y sus efectos en el apetito y/o motilidad pueden jugar un rol en la gastroparesia.⁴⁰ La grelina sistémica se eleva con la alimentación en sujetos normales y en pacientes con gastroparesia idiopática pero no en pacientes con gastroparesia diabética o pacientes con gastroparesia postquirúrgica.^{40, 41} Así, la regulación de la concentración de grelina está dañada en la gastroparesia diabética probablemente aunado a la disfunción vagal asociada y probablemente juega un rol en los síntomas y alteraciones en la motilidad mostrada en estos pacientes.⁴⁰

La administración exógena de grelina ha mostrado estimular la contractilidad gástrica y el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética, gastroparesia idiopática y gastroparesia posquirúrgica.^{40, 41, 42.} La administración intravenosa de grelina estimula el inicio prematuro de la fase III del CMM incrementando el tono gástrico proximal e incrementando el vaciamiento gástrico. El efecto procinético de la grelina parece ser mayor en el estómago.⁴⁰

El estrés oxidativo es la causa mayor de daño gastrointestinal bajo estrés físico o psicológico. La grelina muestra efectos gastroprotectores y esto se supone es derivado a efectos antioxidantes aunque este mecanismo permanece poco claro. Así mismo se considera a la grelina con un papel importante como sensor del estrés oxidativo sistémico. Es bien sabido que en la gastroparesia diabética la regulación de la secreción de grelina está dañada debido a la disfunción del nervio vago. La gastroparesia se cree que es causada por el daño inducido por ERO (especies reactivas de oxígeno; iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos) a las redes de células intersticiales de Cajal.⁴¹

Aun con este conocimiento muchos investigadores han mostrado inquietud con respecto a los efectos colaterales del uso crónico de la grelina como la secreción de hormona del crecimiento y resistencia a la insulina. Existe actualmente en estudio una molécula agonista del receptor de grelina (TZP-101) con algunas ventajas sobre la grelina.⁴³

Es bien sabido que la hiperglicemia por sí sola, en ausencia de neuropatía y/o miopatía, puede alterar las funciones gástricas motoras; en humanos sanos la hiperglicemia comienza a inhibir la motilidad gástrica con 140mg/dl y abole las contracciones gástricas con 250mg/dl, la glucosa sanguínea elevada ha mostrado causar cambios reversibles en la relajación fúndica y la función vagal eferente, lo que conduce a una hipomotilidad antral, reduciendo la actividad de la fase III, incrementa las contracciones pilóricas y retrasa el vaciamiento del estómago; la hiperglicemia puede incluso alterar la recepción de Ca^{2+} mitocondrial y así afectar el marcapasos eléctrico causando disritmias (particularmente, taquigastrias y ritmos irregulares) en voluntarios normales.⁴⁴

En un estudio que se realizó en el colegio de medicina de la universidad de Florida, se buscó la correlación entre los niveles de Hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes con diabetes y el vaciamiento gástrico (medido por gammagrafía de vaciamiento gástrico) este estudio fallo en encontrar alguna relación lo que implico que la HbA1c no tiene correlación con el tiempo de vaciamiento gástrico. Y no es sorprendente debido al hecho de que la HbA1c mide el control glucémico en un periodo de tres meses atrás. También las cifras de HbA1c probablemente no tienen correlación con el tiempo de vaciamiento gástrico en pacientes que tienen daño neurológico permanente debido a la diabetes. De este estudio también podemos concluir que la HbA1c por sí sola no debe ser considerada como sustituto a los registros de glucosa sanguínea diaria en el manejo de la gastroparesia.⁴⁵ Los pacientes diabéticos en quienes se desarrolla gastroparesia diabética padecen diabetes por al menos 10 años lo que implica típicamente retinopatía, neuropatía y nefropatía. La glicemia postprandial se ha reportado más cercanamente asociada con neuropatía diabética relacionada con gastroparesia diabética.⁴⁶

La acción inhibitoria de la hiperglicemia es mediada por las fibras vagales aferentes que inervan el estómago y el duodeno, esto se demostró en un estudio in vitro en el que un subconjunto de neuronas de los ganglios nodosos son excitadas por un creciente ambiente de glucosa con la participación de la inactivación de los canales ATP-sensitivo K^+ (K_{ATP}) lo que conduce a la despolarización de la membrana y el disparo neuronal.⁴⁷

Las anomalías histológicas se encuentran en un 83% de los pacientes con gastroparesia idiopática y gastroparesia diabética; aunque sabemos que la gastroparesia idiopática y la diabética son causadas por diferentes mecanismos no hay una diferencia marcada bajo el microscopio, en ambas entidades la anomalía más común encontrada es un decremento en las CIC, confirmado por una valoración cuantitativa de cuerpos de CIC (aunque se encontró que el daño ultra estructural en estas células es más difuso y grande en los pacientes con gastroparesia idiopática (GI)), la segunda anomalía más comúnmente encontrada es la presencia de células inmunológicas de morfología alterada y/o un incremento en el número de células inmunológicas en alrededor del 43% de los pacientes, y como en el caso de la pérdida de CIC, no hay diferencia en la prevalencia de este hallazgo entre la gastroparesia idiopática y la diabética. Y en contraste con los dos anteriores hallazgos, parece haber una diferencia entre la gastroparesia idiopática y la diabética y es que en una clasificación visual, el 40% de los pacientes en la GI tiene un decremento en la expresión del nNOS y en la GPD es de solo 20%.⁴⁸

Existe un incremento en la evidencia de que un subtipo de desórdenes de la motilidad gastrointestinal es asociado con la presencia de anticuerpos circulantes. Estos anticuerpos están dirigidos en contra de varios objetivos moleculares, el mejor conocido es el anticuerpo anti neuronal nuclear (ANNA-1, aka anti-Hu) asociado con desórdenes de la motilidad paraneoplásicos. También hay evidencia de la presencia de distintos perfiles de auto-anticuerpos que son asociados con desórdenes de la motilidad no paraneoplásicos.⁴⁹

La cirugía abdominal también es causa de gastroparesia encontrada en la clínica y se denomina gastroparesia posquirúrgica. El nervio vago modula la

acomodación del fondo y la perístasis fásica antral por eso es que juega un rol importante en la este tipo e gastroparesia. ¹⁸, cirugías de estómago, esófago, y pancreatoduodenales son las más comúnmente involucradas; ²¹ y procedimientos como: antrectomía, gastroyeyunostomía en Y de Roux y vagotomía, también probablemente se presente en la funduplicación abierta o laparoscópica.¹⁸

X.IV SINTOMAS Y EVALUACIÓN

La gastroparesia es un desorden heterogéneo no solo en sus síntomas también en su severidad. ⁵⁰

Los síntomas de la gastroparesia son variables y están asociados a síntomas gastrointestinales altos los cuales incluyen saciedad temprana, náuseas, vómitos, meteorismo, distensión abdominal, plenitud postprandial, dolor abdominal, pérdida y/o ganancia de peso. ^{17, 22,23} Estos síntomas son inespecíficos y pueden simular trastornos estructurales, existe así mismo una superposición entre los síntomas de la gastroparesia y la dispepsia funcional. ^{17, 21,23}

Los síntomas predominantes en esta entidad son nausea en el 92%, vómito 84%, distensión 75%, saciedad temprana 60%, dolor abdominal o discomfort 46-89% pérdida de peso 31%, plenitud postprandial 23% ^{18, 21,23}

En pacientes con gastroparesia el examen físico puede ser normal por completo aunque es importante buscar signos de malnutrición protéico energética y/o deficiencias específicas minerales o vitamínicas. ²¹ Un chapoteo por succión durante la auscultación del epigastrio en tanto se mueve al paciente de un lado a otro o se palpa rápidamente el epigastrio indica el exceso de líquido en el estómago. ¹⁷ También se debe buscar objetivamente neuropatía autonómica debido a la asociación que hay con el retraso del vaciamiento gástrico, esto se puede comprobar demostrando hipotensión postural sistólica y diastólica y en el ECG. La presencia de cicatrices quirúrgicas o signos de hipotiroidismo, enfermedad de Parkinson o desordenes del tejido conectivo seguramente proveerán pistas útiles. En las formas más severas de gastroparesia la deshidratación y malnutrición son evidentes. (Cuadro 5) ^{18,21}

VALORACION DE PACIENTES CON SOSPECHA DE GASTROPARESIA

1. Investigación inicial

a) Interrogatorio y examen físico

b) Pruebas sanguíneas

*Biometría hemática completa

*Perfil metabólico completo incluyendo glucosa, potasio, creatinina, proteínas totales, albúmina, calcio.

*Amilasa si el dolor abdominal es un síntoma importante

*Prueba de embarazo si es apropiada

c) Series para obstrucción abdominal, si el vómito o dolor es agudo o grave

2. Valorar trastornos orgánicos

a) Endoscopia alta a fin de valorar obstrucción mecánica o lesiones de la mucosa (alternativa: serie gastrointestinal alta con bario, a menudo con tránsito de intestino delgado)

b) Ultrasonografía de hígado y vías biliares si el dolor es un síntoma importante

3. Valorar para retraso del vaciamiento gástrico

a) Prueba de vaciamiento gástrico de fase sólida

b) Selección para causas de gastroparesia

*Pruebas de función tiroidea (hormona estimulante de tiroides)

*Serología reumatológica (p. ej. Anticuerpo antinuclear, anticuerpo a esclerodermia (Sc170))

*Hemoglobina glucosilada (HbA1c)

4. Ensayo terapéutico con un fármaco procinético, antiemético o ambos

5. Si no hay respuesta clínica, considerar una investigación más amplia

a) EGG

b) Manometría antroduodenal

c) Valoración del intestino delgado con enteroclisia o tránsito

d) Pruebas de laboratorio adicionales, si está indicado ANNA, anticuerpo transglutaminasa tisular

Cuadro 5 Valoración de pacientes con sospecha de gastroparesia

Tomado de Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. Medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 2004.

Una escala simple del grado de severidad se ha propuesto para la estratificación de los síntomas: (Cuadro 6)²³

Clasificación de la severidad de la gastroparesia	
Grado 1: Gastroparesia leve	Síntomas relativamente fáciles de controlar Posibilidad de mantener el peso y la nutrición con una dieta regular o con modificaciones menores en la dieta
Grado 2: Gastroparesia compensada	Síntomas moderados con control parcial con agentes farmacológicos Posibilidad de mantener la nutrición con ajustes dietéticos y del estilo de vida Son raras las hospitalizaciones
Grado 3: Gastroparesia severa	Síntomas refractarios a pesar de la terapia médica Poca posibilidad de mantener buena nutrición vía oral Visitas frecuentes a salas de emergencia y hospitalizaciones

Cuadro 6 Clasificación de la severidad de la gastroparesia

Tomado de Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. World J Gastroenterol. 2009.

También un instrumento basado en los síntomas del paciente, el índice del síntoma cardinal de la gastroparesia (GCSI por sus siglas en inglés) se ha desarrollado para evaluar la severidad de la gastroparesia, esta escala está basada en la combinación de náusea/vómito plenitud postprandial/saciedad temprana y distensión en las dos semanas anteriores a la evaluación. (Cuadro 7)⁵¹

	Nada	Muy leve	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
1. Nausea (sintiéndose mal del estómago como si fuera a vomitar)	0	1	2	3	4	5
2. Arcadas (agitado como si fuera a vomitar pero no sale nada)	0	1	2	3	4	5
3. Vómito	0	1	2	3	4	5
4. Plenitud estomacal (sentirse lleno)	0	1	2	3	4	5
5. Imposibilidad de terminar una comida en cantidad normal	0	1	2	3	4	5
6. Sentirse excesivamente lleno después de una comida	0	1	2	3	4	5
7. Pérdida de apetito	0	1	2	3	4	5
8. Distensión (sintiendo necesidad de desabrochar la ropa)	0	1	2	3	4	5
9. estomago o vientre visiblemente agrandado	0	1	2	3	4	5

Cuadro 7 Índice del síntoma cardinal de la gastroparesia (GCSI)

Tomado de Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. Qual Life Res 2004.

Los síntomas y variabilidad descrita por algunos pacientes con gastroparesia sugieren que una evaluación de un periodo de dos semanas probablemente no documente cambios importantes en los síntomas en un corto tiempo. La Food and Drug Administration (FDA) de los estados unidos de norte América ha mostrado preferencia para la evaluación de los síntomas usando diarios de registro diario; el índice del síntoma cardinal de la gastroparesia de registro diario (GCSI-DD) incluye náusea/vómito (3 secciones), plenitud postprandial/saciedad temprana (4 secciones) y distensión (2 secciones). El diario también pregunta sobre síntomas de dolor abdominal (2 secciones) los cuales no están incluidos en el GCSI original. En algunos pacientes el dolor abdominal y el disconfort puede ser un síntoma importante de gastroparesia.⁵² Un aspecto importante del dolor en la gastroparesia es que a pesar de la alta prevalencia de este síntoma tanto en pacientes con GI y GPD es un reto significativo en el manejo terapéutico por las limitadas opciones para su manejo.⁵³

Los determinantes de la severidad de los síntomas en la gastroparesia han sido pobremente delineados. Muchos estudios han mostrado pobre correlación entre la severidad de los síntomas y la magnitud en el retraso del vaciamiento gástrico sugiriendo que otros factores adicionales a la función motora gástrica pueden ser importantes.⁵⁴

La distensión es prevalente en la gastroparesia y es severa en muchos pacientes. La severidad de la distensión en la gastroparesia se relaciona fuertemente con el género femenino y con, en un menor grado, el peso. Los pacientes con gastroparesia más severa también reportan incremento en la intensidad de otros síntomas de gastroparesia así como altos niveles de síntomas relacionados con el intestino bajo, lo que es sugestivo de una posible dismotilidad extra gástrica asociada. La distensión no se relaciona con retención gástrica o uso de tabaco.⁵⁵

La prevalencia de enfermedad emocional en gastroparesia es desconocida. El análisis en las subescalas del GCSI muestra que altos grados de depresión y estados transitorios de ansiedad son asociados con mayor distensión y plenitud postprandial. Las náuseas y el vómito son superiores en aquellos con depresión

mayor y muestran tendencia a incrementar con mayores escalas de ansiedad. El grado de retención gástrica no ha sido asociado con diferencias en la depresión y ansiedad.⁵⁴

Los síntomas postprandiales de plenitud estomacal, distensión y dolor abdominal son mayores en pacientes con retraso en vaciamiento gástrico que en pacientes con vaciamiento gástrico normal. Los tres síntomas que tienen la relación más fuerte con el retraso del vaciamiento gástrico son: plenitud estomacal, distensión y dolor abdominal, el primero es el síntoma más severo en pacientes con gastroparesia tanto idiopática como diabética, aunque es más severo en pacientes con GI que en pacientes con GPD. Pacientes con GI tuvieron un incremento significativo en el dolor abdominal durante la evaluación del vaciamiento gástrico en comparación con pacientes con GPD.⁵⁶ En pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico idiopático severo, el patrón sintomático y la severidad sintomática están determinadas por una disfunción proximal del estómago más que por la severidad del vaciamiento gástrico. En pacientes con vaciamiento gástrico idiopático severo, la acomodación dañada está asociada con síntomas de saciedad temprana y pérdida de peso, hipersensibilidad a la distensión gástrica y dolor abdominal.⁵⁷ También es un hecho que los pacientes que sufren de gastroparesia diabética o gastroparesia idiopática presentan variabilidad sintomática temporal.⁵⁸

Como se ha descrito anteriormente la gastroparesia (en particular la idiopática) es una enfermedad que particularmente se presenta en mujeres jóvenes y se han estudiado las características clínicas de estas pacientes que con gastroparesia idiopática. La mitad de los casos se presenta de forma aguda, a menudo en asociación con un cuadro prodrómico inicial infeccioso, la mayoría presento sobrepeso e incluso obesidad. El síntoma predominante que llevó a una evaluación médica fue náusea en un 34%, el vómito en un 19% y el dolor abdominal en un 23%. A pesar de que la mayoría de los pacientes eran normales o incluso de peso bajo, muchos tenían sobrepeso u obesidad al momento de reclutarlos a pesar de presentar náusea y vómito. La severidad en el vaciamiento gástrico fue asociada con síntomas más severos en vómito, y pérdida del apetito.

Así, la gastroparesia idiopática tiene una variabilidad fenotípica en género, masa corporal, tipo de comienzo en los síntomas, grado de retraso en el vaciamiento gástrico y severidad de la gastroparesia.⁵⁹

La variación de los síntomas durante el ciclo menstrual es de importancia en la gastroparesia, una condición donde la gran mayoría de los pacientes son mujeres; se ha demostrado que hay variaciones sintomáticas en pacientes del sexo femenino que presentan gastroparesia, variaciones que ocurren cíclicamente durante el ciclo menstrual. El aumento en los síntomas particularmente náusea y saciedad temprana ocurren durante la fase lútea del ciclo. Interesantemente las variaciones en los síntomas no se presentaron en pacientes del sexo femenino con tratamiento de contracepción hormonal. Es bien sabido que la progesterona tiene efectos inhibitorios sobre la motilidad gástrica.⁶⁰

La diferencia en la presentación clínica entre pacientes con gastroparesia idiopática y gastroparesia diabética se estudió en el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) y se encontró que los pacientes con gastroparesia idiopática presentan mayor saciedad temprana mientras que los pacientes con gastroparesia diabética tienen arcadas más severas y mayor retención gástrica. Así en la práctica clínica, aunque los pacientes con gastroparesia tienen una variedad de similitudes en su presentación clínica, los pacientes con gastroparesia idiopática pueden tener dolor abdominal y retraso en el vaciamiento gástrico menos severo, mientras los pacientes con gastroparesia diabética presentan mayor náusea, vómito y retraso en el vaciamiento gástrico.⁵⁰

X.V VALORACIÓN ANTE LA SOSPECHA DE GASTROPARESIA

Antes de cualquier valoración de la actividad motora gástrica o la velocidad de vaciamiento, debe excluirse cualquier enfermedad orgánica. Esto preferentemente se hace a través de una endoscopia gastrointestinal alta, estudios radiológicos y de laboratorio. Mientras que la endoscopia a menudo es normal en pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico, en la gastroparesia severa la endoscopia puede revelar restos remanentes de comida. Estudios de

laboratorio que excluyan anomalías del balance hidroelectrolítico, glicemia y función tiroidea. Entonces el siguiente paso serán estudios que valoren la función motora gástrica.¹⁶

La evaluación de las funciones motoras (motilidad) del estómago es importante en estudios de fisiología gástrica y fisiopatología. Aunque generalmente no se usan en la práctica gastroenterológica, hay un incremento en el uso actual de pruebas que evalúan la función gástrica, particularmente pruebas menos invasivas en entornos clínicos.⁶¹ Antes de cualquier evaluación se debe descartar el uso de medicamentos que retrasen el vaciamiento gástrico por parte de los pacientes. (Cuadro 8)

Medicamentos que afectan el vaciamiento gástrico

Retrasan:

Analgésicos opioides

Fármacos anticolinérgicos

Antidepresivos tricíclicos

Bloqueadores del canal de calcio

Progesterona

Octreótido

Inhibidores de la bomba de protones

Antagonistas del receptor H₂

Interferón alfa

L-dopa

Fibra

Sucralfato

Antiácidos de hidróxido de aluminio

Agonistas del receptor adrenérgico β

Glucagón

Calcitonina

Dexfenfluramina

Difenhidramina

Alcohol

Tabaco/nicotina
Tetrahidrocannabinol
Aceleran
Fármacos procinéticos
Metoclopramida
Eritromicina/claritromicina
Cisaprida
Domperidona
Tegaserod
Antagonistas del receptor adrenérgico β

Cuadro 8 Medicamentos que afectan el vaciamiento gástrico

Tomado de Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. Medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 2004.

Hay una gran variedad de pruebas disponibles para medir la motilidad gástrica. Algunas de ellas miden puntos finales, como el vaciamiento gástrico, que es resultado de muchas funciones diferentes, mientras otras pruebas son más específicas y solo valoran un parámetro, por ejemplo la contractilidad. (Cuadro 9)

62

Prueba	Ventajas	Desventajas
Serie gastroduodenal alta con bario	Evalúa lesiones de la mucosa	No fisiológico Exposición a radiación moderada
Gammagrafía de vaciamiento gástrico	Estándar de oro No invasiva Capaz de valorar vaciamiento sólido y líquido	Exposición a radiación mínima
Prueba de aliento para el vaciamiento gástrico	No invasiva	Necesidad de absorción normal en el intestino

		delgado, metabolismo hepático y excreción pulmonar normal
Ultrasonografía en series del área antral	No invasiva Fisiológica	Requiere de un experto para realizarlo e interpretarlo Sobre todo valora vaciamiento de líquidos
Imágenes de resonancia magnética	No invasiva	Costosa, toma mucho tiempo Se necesitan centros y software especializados
Manometria antroduodenal	Evalúa la contractilidad en ayuno y periodos posprandiales	Es invasiva y se requiere de un experto para realizarla e interpretarla
Barostato gástrico	Mide la relajación y contracción proximal del estómago	Es invasiva y solo es una técnica en investigación
Electrogastrograma	No invasivo	Los artefactos de movimiento resultan un obstáculo en la interpretación
Pruebas de saciedad	Valora conjuntamente acomodación y sensibilidad	Es simple No está bien estandarizada y aceptada

Cuadro 9 Pruebas para evaluar la función gástrica motora y mioeléctrica

Tomado de Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. Medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 2004.

SERIE GASTRODUODENAL ALTA CON BARIO

Es un método insensible para medir el vaciamiento gástrico debido a que es difícil cuantificar la fracción relativa del contraste que pasa al intestino y porque el bario no es una comida de prueba “fisiológica” no obstante, puede sugerir retención gástrica por un vaciamiento deficiente de bario del estómago, dilatación gástrica y la presencia de alimento retenido o un bezoar gástrico. La falta de vaciamiento de bario o muy poco, a los 30 minutos o la retención gástrica de bario a las 6 hrs sugieren gastroparesia; el mayor valor de la radiografía con bario estriba en la exclusión de lesiones en la mucosa y de obstrucción mecánica de la desembocadura gástrica. ¹⁷

GAMMAGRAFÍA DE VACIAMIENTO GASTRICO

Este estudio es el estándar de oro para el diagnóstico de gastroparesia debido a que provee una directa, no invasiva cuantificación del vaciamiento gástrico de un alimento calórico. ^{15, 16, 22, 23, 61, 62}

Un alimento radio marcado es extensamente usado para medir el vaciamiento gástrico. Después de su ingestión la radioactividad medida desde el estómago es directamente proporcional al volumen de alimento restante en el estómago. Un informe de consenso ha recomendado un alimento estandarizado y ha proporcionado los valores normales para la realización de estudios de vaciamiento gástrico de una manera uniforme. ⁶³

Indicaciones: este estudio está indicado para la evaluación de los síntomas sugestivos de gastroparesia tales como saciedad temprana, náusea, vómito, distensión, plenitud postprandial, disconfort abdominal alto. ⁶³

Realización del estudio: Un alimento radio marcado con un coloide de sulfuro (Tecnecio ^{99mTc}) es comúnmente usado para evaluar la fase sólida del vaciamiento gástrico con gammagrafía. El vaciamiento gástrico de fase líquida (usualmente marcado con indio (^{111In})) ^{16,63} es a menudo usado para evaluar condiciones posquirúrgicas y puede haber discrepancia en el vaciamiento gástrico

de líquidos y sólidos después de una cirugía gástrica y/o vagotomía. La prueba consiste en la medición del nivel de radiación que se incrementa con el uso de evaluación simultánea de vaciado sólido y líquido. La realización técnica, la elección del colimador, ventanas para la detección de los isótopos, cuantificación y correcciones de radiactividad para el decaimiento de isótopos y la profundidad, contenido calórico de la comida, la posición (posición vertical) y tiempo de formación de imágenes (1, 2, y 4 h después de la comida) son aprobadas por AMS (American Neurogastroenterology and Motility Society) y la Society of Nuclear Medicine de los estados unidos de norteamerica en un documento de consenso. La estandarización de las pruebas incluye ayuno durante la noche, retiro de medicamentos (por ejemplo, procinéticos, opiáceos) que afectan el vaciamiento gástrico 48-72 h antes de la prueba, y de comprobar el ayuno con niveles glucosa en la sangre <280 mg dl antes de comenzar la prueba. Los sujetos pueden requerir suplementos de insulina, antes e inmediatamente después de la finalización de la prueba. Fumar no está permitido durante la prueba. La fase del ciclo menstrual tiene un efecto menor en vaciamiento gástrico y generalmente se toma en cuenta. A los pacientes se les permite sentarse, pararse o caminar entre las imágenes.⁶³

Análisis de los datos: El porcentaje de retención a las 4 h es más reproducible que los datos adquiridos durante las primeras 2 h; el análisis 4-h también detecta vaciamiento gástrico más anormal entre pacientes sintomáticos. El vaciado gástrico se considera anormalmente retrasado si es mayor que el 60% de la comida y se mantiene a las 2 h y / o mayor que 10% a las 4 h. Otras medidas de vaciamiento gástrico incluyen el tiempo a 50% vaciado (T1 / 2) y una fase de retardo para sólidos. Sin embargo, las curvas características de funcionamiento del receptor mostraron que el porcentaje de vaciamiento en 1, 2, y 4 horas, provee mucha información diagnóstica tanto como el tiempo de retraso combinado y la pendiente de la curva de vaciado que requiere formación de imágenes cada 15 min.⁶³

Significancia clínica: El retraso en el vaciamiento gástrico a menudo forma las bases para el diagnóstico de gastroparesia y ayuda a identificar aquellos

pacientes en los que los síntomas probablemente serán beneficiados con el tratamiento. Los resultados del estudio de vaciamiento gástrico son de hecho usados para clasificar la severidad de la gastroparesia y provee una guía para la selección de terapias además de medir objetivamente la respuesta a la terapia.⁶³

Recomendaciones: la gammagrafía de vaciamiento gástrico se debe realizar con una comida baja en grasa, clara de huevo, con la formación de imágenes a 0, 1, 2, y 4 h para evaluar el vaciamiento de sólidos.⁶³ La exploración 1-h se utiliza para detectar vaciamiento gástrico acelerado y las 2 y 4 h se utiliza para detectar el vaciado gástrico demorado aunque está demostrado que el poder diagnóstico a las 4 h es mayor comparado con los resultados a las 2 y 3 h para detectar retraso en el vaciamiento gástrico.^{62, 63} Están ampliamente disponibles, validados y reproducibles e implican una pequeña cantidad de radiación (en los estados unidos). Se recomienda para la evaluación de pacientes con sospecha de gastroparesia y / o síndrome de dumping. En la práctica clínica, la prueba se ve obstaculizada por la falta de metodología uniforme a través de centros.⁶³

CAPSULAS INALAMBRICAS DE MOTILIDAD Y PH

Las cápsulas inalámbricas no digeribles pueden medir el pH, la presión, y temperatura en todo el tracto GI. El cambio abrupto en el pH del entorno gástrico ácido al duodeno casi alcalina se asocia generalmente con las contracciones fásicas antrales a la frecuencia máxima del complejo motor migratorio (MMC), y señala que la cápsula ha abandonado el estómago. Cuando se toma con una comida, la cápsula generalmente pasa al duodeno desde el estómago después de que los líquidos y sólidos triturables se han vaciado, y esto ocurre con el retorno de la fase III del CMM o, en alrededor de un tercio de los casos, esto ocurre con contracciones antrales de alta amplitud aisladas.⁶²

Indicaciones: este método está aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) y está indicado para la evaluación de la sospecha en el retraso del vaciamiento gástrico, en desordenes como gastroparesia idiopática o diabética y dispepsia funcional no ulcerosa.^{62, 63, 64, 65}

Realización del estudio: La WMC (wireless motility capsule) (SmartPill; SmartPill Corporation, Buffalo, NY, EE.UU.), mide 11,7 mm x 26,8 mm y contiene sensores para pH (rango = 0,05-9,0), presión (0-350 mmHg) y temperatura (25 a 49 C), y requiere la activación mediante un accesorio de activación.^{63,64} La WMC es ingerida inmediatamente después de una comida estandarizada que comprende de una barra de nutrientes (calorías = 255; grasa = 2,2%) y 50 ml de agua a los sujetos no se les permite comer durante las próximas 6 h, mientras que el vaciamiento gástrico de la WMC se evalúa. Para evaluar el tránsito gastrointestinal, el paciente lleva un receptor en la cintura durante 3-5 días durante los cuales el sujeto tiene libertad para caminar, el receptor cuenta con botones de eventos que el paciente deberá oprimir y llevar un diario de los acontecimientos (por ejemplo, las comidas, el sueño, movimientos intestinales). El registrador de datos se devuelve y la información se descarga a través de una estación de acoplamiento para el análisis.^{63, 64}

Análisis de datos: el tiempo de vaciamiento gástrico es definido como la duración del tiempo desde la ingestión de la capsula hasta el abrupto cambio de pH (usualmente >3 unidades de pH) hasta que la capsula pasa del medio ácido del antro al medio alcalino del duodeno. La capsula usualmente requiere la fase 3 del complejo motor migratorio para pasar al intestino delgado.^{63, 65}

Recomendaciones: La WMC es recomendada para una valoración del vaciamiento gástrico y el tiempo regional y el tiempo de todo el tránsito intestinal, en individuos con sospecha de gastroparesia y síntomas de dismotilidad gastrointestinal alta. Es particularmente útil para evaluar individuos con sospecha de alteraciones de la motilidad gastrointestinal en regiones múltiples.^{63, 64}

No deberá ser utilizada en pacientes con historia gástrica de bezoar, trastornos de la deglución, disfagia con alimentos o píldoras por alguna razón, sospecha de estenosis o fistulas a lo largo del tracto gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, cirugía gastrointestinal reciente (3 meses), enfermedad de Crohn, diverticulitis y/o implantes o dispositivos médicos electromecánicos (marcapasos cardíaco, bomba de infusión) la WMC no está aprobada para el uso en niños.⁶⁵

La capsula no provee información acerca de la dinámica del vaciamiento gástrico, como el patrón de vaciamiento gástrico en el periodo postprandial temprano, lo que muy probablemente contribuye a síntomas dispépticos.⁶²

La cápsula inalámbrica no digerible es una tecnología novedosa que ofrece una no invasiva, no radioactiva metodología estandarizada para evaluar el pH intraluminal, temperatura y presión permitiendo medir los tiempos de tránsito gastrointestinal por regiones.⁶⁴

PRUEBA DE ALIENTO PARA EL VACIAMIENTO GÁSTRICO

Una comida de prueba marcada con un (no radiactivo) isótopo estable (^{13}C) se puede utilizar para medir el vaciamiento gástrico. El ^{13}C contiene típicamente la mitad del ácido graso de cadena media, ácido ^{13}C -octanóico, o las algas azul-verde comestible, ^{13}C Spirulina platensis. Cuando estas sustancias se preparan con huevo, el ^{13}C no se disocia y se vacía del estómago a la misma tasa como otros sólidos. Posteriormente, el sustrato ^{13}C es absorbido directamente (ácido octanóico) o digerido y absorbido a continuación (Spirulina platensis). A continuación, se convierte en parte del "pool" de bicarbonato del cuerpo, y finalmente se elimina por los pulmones como $^{13}\text{CO}_2$. Aunque hay varios pasos en este proceso, el paso limitante de la velocidad para la excreción es $^{13}\text{CO}_2$ el vaciamiento gástrico.^{62, 63}

Indicaciones: el ^{13}C Spirulina platensis PAVG está indicado para medir el vaciamiento gástrico de los sólidos en adultos.⁶³

Realización del estudio: después de una noche de ayuno, la comida de prueba ^{13}C marcada (por ejemplo, 100 mg de ^{13}C -Spirulina platensis, 27 g de mezcla de huevo liofilizada, seis galletas saladas, y 180 ml de agua) se consume. Las muestras de aliento se recogen en puntos de tiempo fijos (por ejemplo, 45, 150, 180 min), y la espectrometría de masas se utiliza para determinar la relación de $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ en las muestras. Dispositivos de sobremesa de infrarrojos menos caros también han sido validados.^{22, 63}

Análisis de datos y criterios de valoración: la prueba de aliento es una evaluación indirecta del vaciamiento gástrico. Se han propuesto varios métodos de análisis matemático para la interpretación de las mediciones de prueba de aliento, pero el método de regresión lineal tuvo la mayor concordancia. En un estudio de 124 pacientes, la regresión lineal se utilizó para comparar la prueba de aliento (puntos de tiempo 45, 150 y 180 min) con la gammagrafía de vaciamiento gástrico con detección precisa de vaciamiento gástrico acelerado o retrasado.⁶³

Ventajas y desventajas: no utiliza radiación, la prueba es simple y no requiere ningún equipo especial en el lugar, y se puede llevar a cabo en el consultorio o al lado de la cama del paciente. Hay dificultades en la interpretación de esta prueba. Teóricamente, ¹³C-Spirulina platensis requiere la digestión antes de la absorción, y alguna enfermedad de la mucosa intestinal, páncreas o insuficiencia biliar puede interferir con la prueba. ¹³C- ácido octanoico no debe verse afectado por enfermedad hepática, renal o pulmonar, como se ha demostrado para la excreción ¹³CO₂ acumulado en el hígado, riñón, pulmón.^{15, 18, 62, 63} Así que es necesaria la absorción intestinal normal, un metabolismo hepático normal y una excreción pulmonar normal para validar los resultados de la prueba.²³

Recomendaciones: esta es una prueba sencilla, segura, libre de radiación y validada para evaluar el vaciamiento gástrico. Se utiliza clínicamente en algunos centros en Europa, pero no está actualmente disponible para uso clínico en América.⁶³

Factor	Prueba de aliento	gammagrafía	Capsula inalámbrica
Validado	++	++	+
Estandarizado	+	++	+++
Provee resultados precisos y cuantitativos	++	++	+++
Disponibilidad	++	+	++
Prueba de rendimiento y	++	++	++

necesidad de personal especializado			
Inconvenientes para los pacientes	++	++	++
Tolerancia de los pacientes	++	+++	+++
Exposición a la radiación	-	++	- ó +**
Costo	+	++	++

**** dependiendo si hay sospecha de retención de la capsula**

Cuadro 10 Pros y contras de las pruebas para valorar el tránsito gastrointestinal

Tomado de Rao SSC, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, Scott MS, Simren M, Soffer E, Szarka L. 2011. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. Neurogastroenterol. Motil.

MARCADORES RADIOPACOS

Es un método radiológico para la valoración del vaciamiento gástrico que consiste en 10 marcadores sólidos radiopacos (pequeñas piezas de sonda nasogástrica), en el cual ninguno de los marcadores deberá permanecer en el estómago después de 6h de la ingestión con un alimento.^{15,23} La estandarización del alimento es necesaria para la futura validación, tampoco existe estandarización en el tamaño de los marcadores.¹⁵ Como sea esta prueba simple se correlaciona con la clínica de la gastroparesia y está disponible ampliamente y no es costoso.²³ Los inconvenientes de esta prueba son la falta de estandarización en el alimento y marcadores y la dificultad de determinar la región en la que se encuentran los marcadores por la superposición con el estómago (p.ej. intestino delgado proximal y colon transversal).^{15,23}

ULTRASONOGRAFÍA

La ultrasonografía transabdominal está ampliamente disponible y cuando es usada para valorar el vaciamiento gástrico se correlaciona bien con la

gammagrafía de vaciamiento gástrico.^{18, 61} Esta mide el vaciamiento y el flujo gastroduodenal. Cambios en la serie del área de sección transversal antral pueden proporcionar un índice de vaciamiento gástrico. Las determinaciones por ultrasonido son operador dependiente y está probado de una manera segura solo con la medición del vaciamiento gástrico de líquidos.^{18, 23,63} La prueba puede dificultarse en personas obesas. La ultrasonografía en 3D puede medir el volumen gástrico y el vaciamiento.⁶³

Esta técnica es mayormente utilizada para medir el vaciamiento gástrico de alimentos líquidos; el vaciamiento se considera completado cuando el área/volumen antral regresa a la línea base de ayuno.^{15, 18,23,} La ecografía dúplex puede cuantificar el flujo transpilórico de contenido gástrico líquido.^{17,23, 62}

IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNETICA

IRM tienen el potencial para convertirse en una prueba general para medir el vaciamiento gástrico, cambios en el volumen y el movimiento de la pared como una prueba de la actividad contráctil sin exposición a radiación.^{17, 23, 62, 66,67} Incluso este estudio tiene la capacidad de medir por separado el vaciamiento de grasas y agua desde el estómago.⁶¹ Como sea a la fecha las IRM no han sido validadas al mismo grado que la gammagrafía de vaciamiento gástrico y la prueba de aliento para el vaciamiento gástrico,⁶² la disponibilidad limitada y altos costos que limitan la práctica diaria y la posición menos fisiológica en la que se realiza el estudio.^{17, 18, 23,61.}

Realización del estudio: el vaciamiento gástrico es medido después de la administración de un alimento líquido que contiene gadolinio (ácido gadolinio tetraazaciclododecano tetraacético) como marcador. Los sujetos se estudian en posición supina y se escanean en intervalos de 15 minutos.^{62, 63} El vaciamiento gástrico es medido definiendo áreas de interés en cada "corte" determinando el volumen de cada corte y calculando el volumen total del contenido gástrico sumando los volúmenes individuales de cada corte. Para evaluar la contracción gástrica, los diámetros del estómago proximal y distal se determinan en escaneos

coronales y estos son grabados. El análisis detallado de cada contracción individual provee valoración visual y cuantitativa del vaciamiento gástrico y motilidad.⁶²

MANOMETRIA ANTRODUODENAL

En la manometría antroduodenal, un catéter manométrico perfundido con agua o en estado sólido, se pasa desde las fosas nasales o la boca y se coloca con la ayuda de fluoroscopia en el estómago e intestino delgado para medir la actividad gastroduodenal contráctil real. La frecuencia y amplitud de las contracciones en ayunas, interdigestivas y postprandiales se pueden grabar, y la respuesta a los agentes procinéticos puede ser evaluada²³ al mismo tiempo que se provee información sobre la coordinación de la función motora entre el estómago, el píloro y el duodeno.¹⁵

Existe evidencia manométrica para dos mecanismos que contribuyen a la falla de la bomba gástrica. Algunos pacientes exhiben hipomotilidad antral, mientras que otros revelan evidencia de una resistencia incrementada debido a la dismotilidad duodenal más que antral.¹⁸

La gastroparesia es caracterizada por la pérdida del CMM normal en ayunas y la reducción de las contracciones antrales postprandiales y, en algunos casos piloroespasmo.²³ La disfunción motora del intestino delgado es detectada en un 17-85% de pacientes con gastroparesia.^{15, 23} La manometría puede distinguir entre dismotilidades miopáticas o neuropáticas^{18, 23}. En desórdenes neuropáticos, las contracciones son de amplitud normal pero la propagación es anormal, con pérdida de la fase III del CMM. Los desórdenes miopáticos como aquellos que ocurren en la esclerosis múltiple o amiloidosis son caracterizados por contracciones de baja amplitud.^{18,22} La manometría antroduodenal es usualmente reservada para los pacientes con gastroparesia refractaria, evaluados en centros de tercer nivel.²³

BAROSTATO GÁSTRICO

El estándar de oro para medir el tono en todos los órganos huecos es el baróstato, que estima cambios en el tono por el cambio de volumen de aire en un globo infinitamente compatible mantenido a una presión constante.⁶²

Esta prueba consiste en un dispositivo de alta complacencia colocado en el estómago para medir la relación presión/volumen y la sensación visceral. Los inconvenientes de esta prueba son que es un método invasivo y solo es usado a la fecha como una herramienta de investigación en algunos centros de referencia de tercer nivel.²³

Para medir la capacidad gástrica se utiliza un globo de látex, con una capacidad de 1 litro conectado a un tubo de doble lumen, pasado por vía oral en el estómago. Una bomba, colocada detrás del paciente, se utiliza para llenar el globo con agua a una velocidad de 100 ml por min, con 1 min de pausa para registrar la presión, a través del segundo lumen. La complacencia del globo in vitro se resta de la presión intragástrica medida. Con cada 100 ml, el malestar abdominal se califica en una escala de 0 a 100. El resultado de volumen gástrico se basa en el volumen máximo tolerado y el volumen para producir un aumento de 5 cm de agua en la presión intragástrica. El segundo método mide el tono gástrico con un globo infinitamente adaptable y un baróstato, que impone una presión baja constante para mantener el globo en contacto con el revestimiento del estómago. El baróstato mantiene la presión constante por infusión o aspiración de aire en respuesta a la relajación o contracción del tono del estómago. Ninguno de estos métodos se utiliza ampliamente en la práctica clínica.⁶²

ELECTROGASTROGRAMA

Las ondas lentas eléctricas conducen contracciones peristálticas en el estómago y facilitan el vaciamiento gástrico. En la gastroparesia y en desordenes asociados con vaciamiento gástrico alterado, los defectos en la motilidad han sido

relacionados con alteraciones en la frecuencia de las ondas lentas y propagación desordenada.⁶⁸

El electrogastrograma mide la actividad mioeléctrica gástrica de onda lenta por vía serosa, mucosa o cutánea. Es más conveniente realizarla a través de electrodos cutáneos.²³ Este método mide la frecuencia y amplitud de las ondas lentas. Sin embargo la óptima colocación de la derivación y la interpretación de una frecuencia específica y los parámetros de amplitud de la señal aún se debaten.⁶²

Se realiza a través de la colocación de electrodos cutáneos a lo largo del eje largo del estómago. Inicialmente una grabación preprandial de 45-60 minutos es capturada. Posteriormente se les da a los pacientes un sándwich de queso o pavo de 500 kcal y una grabación equivalente postprandial es capturada. Las señales grabadas son amplificadas y filtradas para excluir contaminación por ruido de la actividad cardiorrespiratoria y movimientos del paciente. El análisis informático convierte las señales del electrogastrograma primas a una trama tridimensional. En personas sanas el electrogastrograma exhibe formas de onda uniformes de 3 ciclos por minuto las cuales se incrementan en amplitud después de la ingestión alimentaria. La anormalidad en el electrogastrograma es definida por la interrupción del ritmo de más del 30% en el tiempo de grabación y se clasifica en taquigastria (frecuencia de más de 4 ciclos por minuto) y bradigastria (menos de 2 ciclos por minuto) y la pérdida en la amplitud de la señal con la comida.^{18,23} Las anormalidades en el electrogastrograma están presentes en el 75% de pacientes con gastroparesia.²³ El electrogastrograma es considerada por algunos autores como un complemento a la gammagrafía de vaciamiento gástrico en la medición y evaluación comprensiva de pacientes con síntomas refractarios sugestivos de un desorden de motilidad gastrointestinal alta.¹⁵

Las dificultades de esta prueba incluyen los altos costos del equipo, las bajas tasas de reembolso y las necesidades técnicas para conducir e interpretarla.⁶² Los inconvenientes son la pequeña utilidad documentada del electrogastrograma en el manejo de pacientes con sospecha de dismotilidad

gástrica y los artefactos de movimiento que hacen a las grabaciones difíciles de interpretar.²³

PRUEBA DE SACIEDAD

Se ha propuesto el estudio de la saciedad con el consumo de un líquido de prueba limitado por síntomas como una técnica no invasora para valorar la acomodación gástrica.¹⁷ Esta prueba no es usada con frecuencia y su mayor inconveniente es que los resultados son subjetivos.²³

Las pruebas de tránsito con líquidos son a menudo usadas en estudios clínicos para evaluar pacientes con dispepsia funcional o gastroparesia. Aunque los pacientes con frecuencia reportan saciedad y desarrollo de síntomas con volúmenes ingeridos substancialmente más pequeños que los controles, permanece poco claro qué proceso fisiológico es evaluado mediante las pruebas con líquidos. Adicionalmente estos estudios no proporcionan una guía terapéutica.⁶⁹

X.VI DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de gastroparesia es basado en la combinación de síntomas de gastroparesia, ausencia de obstrucción en la salida gástrica o ulcera gástro-duodenal y retraso en el vaciamiento gástrico (fuerte recomendación con alto nivel de evidencia).⁷⁰

La exclusión de otras etiologías potenciales de los síntomas y obstrucción se debe realizar mediante endoscopia o radiología.^{21, 70} Cuando el retraso es asintomático se debe usar el término *retraso en el vaciamiento gástrico* en lugar de gastroparesia.⁷¹

Recomendaciones

1. La documentación en el retraso del vaciamiento gástrico es requerida para el diagnóstico de gastroparesia.⁷⁰ La gammagrafía de vaciamiento gástrico de sólidos es el estándar de oro para la evaluación del vaciamiento gástrico y el diagnóstico de gastroparesia.^{14, 16, 18, 22, 24, 70,71} El método y parámetro más fiable para el diagnóstico de gastroparesia es retención gástrica de sólidos a las 4 h medido por gammagrafía de vaciamiento gástrico. Estudios de corta duración o basados en líquidos resultan en decremento a la sensibilidad del diagnóstico de gastroparesia. (Fuerte recomendación, altos niveles de evidencia)⁷⁰

2. Enfoques alternativos para la valoración del vaciamiento gástrico incluyen la capsula inalámbrica de motilidad y pH y prueba de aliento para el vaciamiento gástrico con ácido ¹³C-octanoico o spirulina incorporados a un alimento sólido; estos requieren futura validación antes de que se puedan considerar como alternativas a la gammagrafía de vaciamiento gástrico para el diagnóstico de la gastroparesia (recomendación condicional, nivel de evidencia moderado)⁷⁰

3. Los medicamentos que afectan el vaciamiento gástrico deberán ser suspendidos por lo menos 48 hrs antes de la prueba diagnóstica; dependiendo del fármaco incluso pudiera necesitarse suspenderlo más de 48 hrs antes de la prueba. (Fuerte recomendación, alto nivel de evidencia)⁷⁰

4. A los pacientes con diabetes se les debe realizar una glucosa sanguínea antes de comenzar cualquier prueba de vaciamiento, y la hiperglicemia en caso de haberla se debe tratar hasta que la glucosa sanguínea se encuentre por debajo de 275mg/dl. (Fuerte recomendación, moderado-alto nivel de evidencia)⁷⁰

El vaciamiento gástrico acelerado y la dispepsia funcional se pueden presentar con síntomas parecidos a los de la gastroparesia; por lo tanto la documentación del retraso en el vaciamiento gástrico es recomendada antes de seleccionar la terapia con agentes procinéticos o estimulación eléctrica gástrica (fuerte recomendación, moderado nivel de evidencia).⁷⁰

En México se puede realizar la prueba de vaciamiento de marcadores radiopacos mediante fluoroscopia ya que es un método económico, fácil de realizar y disponible en la mayoría de los hospitales.⁷²

X.VII DIGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas en algunos pacientes pueden ser similares a los de otras condiciones patológicas.¹⁹

1. La presencia de síndrome de rumiación y/o desordenes de la alimentación (incluyendo anorexia nerviosa y bulimia) deben ser consideradas cuando se evalúa a un paciente para gastroparesia. Estos desordenes tal vez se asocian con retraso en el vaciamiento gástrico, y su identificación puede alterar el manejo. (Fuerte recomendación, moderado-alto nivel de evidencia)⁷⁰

2. El síndrome de vómitos cíclico definido como episodios episódicos recurrentes de náusea y vómito también deben ser considerados durante la elaboración de la historia del paciente. Estos pacientes pueden requerir terapia alternativa. (Recomendación condicional, moderado nivel de evidencia)⁷⁰

3. El uso crónico de agentes cannabinoides puede causar un síndrome similar al síndrome de vómitos cíclico. Los pacientes se presentan con síntomas de gastroparesia deben ser advertidos de detener el uso de estos agentes. (Recomendación condicional, bajo nivel de evidencia)⁷⁰

Otra entidad que se debe descartar es la dispepsia tipo dismotilidad o síndrome de malestar postprandial: es un trastorno funcional gástrico con el cual comparte trastornos de la acomodación en el fondo gástrico y que puede responder a los procinéticos.⁷³

El efecto secundario de medicamentos debe ser considerado e incluye anticolinérgicos, antiinflamatorios no esteroideos, opioides y análogos de GLT-1 (exenatida) usados en diabéticos. La desvenlafaxina se ha relacionado con retardo en el vaciamiento gástrico en estudios animales.⁷³

X.VIII MANEJO

Antes de 1990, el tratamiento médico de la gastroparesia incluía medidas dietéticas como comidas frecuentes, pequeñas, líquidas con bajo contenido de grasas. Drogas psicotrópicas con efectos antieméticos, estaban disponibles, aunque éstas drogas no tenían efecto procinético significativo en el vaciamiento gástrico. Durante los 70's y 80's, los agonistas del receptor dopamina-2 con efecto antiemético y algunos efectos procinéticos llegaron a estar disponibles (metoclopramida, domperidona). En los 80's el agonista de la 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT4) cisaprida fue comercializada y fue considerada por ser la opción de primera línea en el tratamiento medicamentoso de la gastroparesia.⁷⁴

Recomendaciones

1. La primera línea de manejo para los pacientes con gastroparesia debe incluir restauración de los líquidos y electrolitos, soporte nutricional^{70, 75,76} y en diabetes, optimización del control glicémico. (Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia).^{70, 77}

2. La ingesta oral es preferible para la nutrición e hidratación. Los pacientes deben recibir consejo de un profesional de la nutrición con respecto al consumo frecuente de pequeñas cantidades de alimento que sean bajas en grasas y fibra soluble^{70,76, 77}. Si el paciente es incapaz de tolerar los alimentos sólidos, entonces se recomendará el uso de alimentos nutritivos líquidos homogenizados. (recomendación condicional, bajo nivel de evidencia).^{70, 77}

3. La ingesta oral es la vía preferible para la nutrición e hidratación. Si la ingesta oral es insuficiente, entonces la alimentación enteral por sonda de yeyunostomía^{70, 74,75} debe ser usada (después de un intento de alimentación con sonda nasointestinal). Las indicaciones para la nutrición enteral incluyen, pérdida involuntaria del 10% o más del peso corporal usual durante un periodo de 3-6 meses y/u hospitalizaciones de repetición por síntomas refractarios. (recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia).^{70, 77}

4. Para la alimentación enteral, la alimentación postpilórica es preferible a la alimentación gástrica, porque el vaciamiento gástrico puede estar asociado con soporte nutricional errático. (recomendación condicional, bajo nivel de evidencia).⁷⁰

5. La nutrición enteral es preferible a la nutrición parenteral. (recomendación condicional, bajo nivel de evidencia).^{70,77}

Otras recomendaciones para los pacientes son: tomar un tiempo razonable para la hora de la comida, masticar bien la comida, evitar comidas difíciles de masticar, tomar líquidos durante la comida, comer sentados y caminar alrededor de 1-2 hrs después de la alimentación.⁷⁸ Así mismo se deben evitar las bebidas carbonatadas, las bebidas alcohólicas, y fumar tabaco, ya que estos últimos dos se ha demostrado disminuyen la contractilidad antral, por lo cual deben ser evitados en su totalidad.⁷⁹

MANEJO DE LA DIETA

Por naturaleza, los síntomas que surgen como resultado de la gastroparesia llevan al paciente a una ingesta alimentaria reducida lo que conduce a pérdida de peso, deshidratación, así como deficiencias minerales y vitamínicas. De esa forma, el objetivo del manejo dietético es restaurar y mantener el estado nutricional del paciente y en conjunto, ciertos enfoques pueden reducir los síntomas. (Cuadro 11)²¹

El soporte nutricional es a menudo sobre pasado en pacientes con gastroparesia y hay una falta de ensayos controlados aleatorios que evalúen el efecto de la Intervención nutricional en el resultado del tratamiento.²⁴

Factores que afectan el vaciamiento gástrico

Volumen: Las comidas de grandes volúmenes no solo enlentecen el vaciamiento gástrico, pueden disminuir la presión del esfínter esofágico inferior, lo que aumenta el reflujo del contenido gástrico. Comidas pequeñas y frecuentes que van de 6 a 8 al día pueden llevar al paciente a tolerar el alimento y obtener una ingesta calórica adecuada.⁷⁷

Líquidos contra sólidos: si disminuyendo el tamaño de las comidas y aumentando el número de estas a lo largo del día, no funciona, el siguiente paso es cambiar a más calorías de base líquida. Los líquidos se vacían por gravedad y

no requieren contracciones antrales para dejar el estómago, por lo tanto los líquidos, incluso aquellos que son altamente calóricos, se vaciarán del estómago. Los purés se licúan después de la mezcla con la saliva y las secreciones gástricas, y son más fácilmente tolerados que los alimentos sólidos.⁷⁷

Fibra: la fibra de la dieta (encontrada en muchas frutas, vegetales, habichuelas y granos) tal vez actúan enlenteciendo el vaciamiento gástrico en algunos pacientes quienes experimentan saciedad temprana, los pacientes con gastroparesia están predispuestos a la formación de bezoares, es por eso que los alimentos bajos en fibra están recomendados. Algunos alimentos formadores de bezoares son bayas, manzana, chucrut, higo, coco, legumbre, naranja, y cascara de papa.⁷⁷

Grasa: la grasa es un potente inhibidor del vaciamiento gástrico y los alimentos grasosos toman un mayor tiempo en digerirse aunque muchos pacientes no son afectados por grasa presente en los alimentos líquidos. Aproximadamente del 25-30% de las calorías aportadas por las grasas en la dieta se pueden proveer por grasas insaturadas.⁷⁷

Hiper glucemia: glucemia por arriba de 200mg/dl es bien sabido que empeora los síntomas de gastroparesia. Incluso en pacientes con diabetes es en la actualidad poco claro si la gastroparesia conduce a un pobre control de la glucosa o viceversa.⁷⁷

Medicamentos: algunos medicamentos pueden causar retraso en el vaciamiento gástrico imitando los síntomas de la gastroparesia, el retraso en el vaciamiento gástrico es común con medicamentos narcóticos para el control del dolor, bloqueadores del canal de calcio, ciertos antidepresivos, antiácidos que contienen aluminio, glucagon.⁷⁷

Resumen de las intervenciones nutricionales para la gastroparesia

Disminuir el volumen de los alimentos

Comidas pequeñas y más frecuentes

Preferir alimentos líquidos a sólidos

Masticar los alimentos exhaustivamente y tomar de 20-30 minutos para terminar la comida

Tratar de consumir alimentos sólidos por las mañanas y cambiar a semisólidos y líquidos durante el transcurso del día

Cualquier alimento puede ser mezclado con agua, jugo de vegetales o caldo para hacer un puré

Control de la glicemia

Supervisar la necesidad de cambio del horario de las comidas, el tipo de carbohidratos (simples o complejos) de acuerdo con los medicamentos para el control de la diabetes

Grasa

Las grasas en forma líquida son bien toleradas; manteniendo la ingesta dentro de un 20%-30% del consumo total de calorías provenientes de la grasa

Realizar los puntos 1-3 antes de restringir la cantidad de grasas

Fibra

Identificar los alimentos altos en fibra que incrementan los síntomas gastrointestinales altos e individualizar las fuentes de fibra en cada paciente

El retraso del vaciamiento gástrico en el intestino podría dar lugar a la fermentación y aliviar los síntomas

Si la formación de bezoares es una preocupación, evitar alimentos asociados a esta formación como son: naranjas, bayas, coco, legumbres y suplementos de fibra

Tratar el sobrecrecimiento bacteriano si se sospecha o existen síntomas

Monitorear y reemplazar micronutrientes conforme se necesite, hierro, vitamina B₁₂, vitamina D y calcio

Evitar la cafeína, el alcohol, el tabaco y el estrés

Consumir alimentos nutritivos antes de llenarse con “calorías vacías”

Los alimentos altos en fibra deben ser evitados debido a que dificultan la función gástrica y pueden causar formación de bezoares

Evitar la goma de mascar debido a que aumenta la ingestión de aire

Evitar alimentos que disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior: menta, chocolate, grasas y cafeína

Masticar bien y comer despacio (mínimo 30 minutos)

No acostarse inmediatamente después de comer

Si hay sobrepeso, perderlo

En días donde los síntomas empeoren; intentar consumir sólo líquidos para permitir al estómago descansar

Checar el peso una vez a la semana y si este disminuye aumentar la ingesta calórica a través de suplementos líquidos

Cuadro 11 Resumen de las intervenciones nutricionales para la gastroparesia

Tomado de Sadiya A. Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity* 2012.

Cuando las medidas dietéticas y las terapias farmacológicas fallan en mejorar los síntomas y mantener el estado nutricional, formas más invasivas de soporte nutricional necesitan ser consideradas. La bomba lenta de alimentación nasogástrica se ha venido sugiriendo como opción de tratamiento, aunque en la práctica en el manejo de los pacientes con gastroparesia severa es improbable que toleren el volumen requerido para alcanzar su requerimiento nutricional y por otro lado se aumenta el riesgo de aspiración por el retraso del vaciamiento gástrico. La alimentación por sonda nasoyeyunal es más probable que sea tolerada debido a que el alimento no pasa por el estómago malfunctionante, esta modalidad de alimentación puede ser considerada como la ruta de elección. De hecho la alimentación por sonda nasoyeyunal es recomendada por el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) para pacientes con retardo en el vaciamiento gástrico. Para pacientes que requieren una sonda de alimentación enteral de largo plazo, la colocación percutánea de una sonda yeyunal debe ser considerada.²¹

Sin duda la alimentación por sonda enteral se debe intentar antes de considerar la nutrición parenteral debido a que esta última es asociada con riesgos significativos relacionados al catéter como infección y trombosis. De acuerdo con esto, las guías de la NICE, las cuales estipulan que la nutrición parenteral debe ser considerada solamente en un no accesible o no funcionando intestino y cuando hay una falla en la función intestinal en un grado que evite la adecuada absorción

gastrointestinal de nutrientes. La nutrición parenteral probablemente tome la forma de soporte nutricional parenteral suplementario temporal, o en casos refractarios, nutrición parenteral de largo plazo.²¹

Control glicémico en la gastroparesia diabética

Recomendaciones

1. El objetivo debe ser el buen control glicémico. Ya que la hiperglicemia aguda inhibe el vaciamiento gástrico, se asume que mejorando el control glicémico se puede mejorar el vaciamiento gástrico y se reducen los síntomas. (recomendación condicional, moderado nivel de evidencia).⁷⁰

2. La pramlintida y los análogos GLP-1 (exenatida) pueden retrasar el vaciamiento gástrico en personas con diabetes, la suspensión de estos tratamientos y el uso de enfoques alternativos pueden ser considerados antes de la iniciación de terapias para la gastroparesia. (recomendación condicional, bajo nivel de evidencia).⁷⁰

Como se ha descrito con anterioridad, los pacientes con gastroparesia deben ser aconsejados para alcanzar un control glicémico óptimo. La hiperglicemia por si misma retrasa el vaciamiento gástrico aún en ausencia de neuropatía o miopatía, lo que al parecer es mediado por la reducida contractilidad fásica antral y la inducción de ondas de presión pilóricas. La hiperglicemia puede inhibir los efectos aceleradores de los agentes procinéticos.²³

Medicamento	Efecto en el vaciamiento gástrico y mecanismo
Metformina	Posible retraso debido a la inhibición de DPP-4 (estudios del vaciamiento gástrico se requieren para la valoración definitiva)
Sulfonilureas	Ninguno
Glitazonas	Ninguno
Inhibidores de la	Retraso: probablemente debido a la liberación de

α-glucosilasa (particularmente acarbosa)	hormonas del intestino incluyendo GLP-1 y CCK
Amilinomimeticos	Retraso: por la inhibición de la función colinérgica vagal
Análogos de GLP-1	Retraso: por la inhibición de la función colinérgica vagal y cambios en el eje neuroendocrino encaminados a reducir la contractilidad antroduodenal
Inhibidores de DPP-4	Ninguno: presumiblemente a causa de las concentraciones de GLP-1 más bajas que en los análogos de GLP-1

Cuadro 12 terapias de la diabetes, los efectos del vaciamiento gástrico y su mecanismo de acción

Tomado de Uazman Alam, Omar Asghar, and Rayaz Ahmed Malik Diabetic gastroparesis: Therapeutic options.

MANEJO FARMACOLOGICO

Recomendaciones

1. Además de la terapia dietética, el tratamiento con procinéticos se debe considerar para mejorar el vaciamiento gástrico y los síntomas de gastroparesia, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos del tratamiento. (Recomendación fuerte , nivel de evidencia moderada)⁷⁰

Los agentes procinéticos son el pilar del tratamiento en la mayoría de los casos^{80,81}, su uso comenzó en la década de los 70's. Como sea, hay una escasez de estudios longitudinales que demuestren la efectividad a largo plazo de la terapia procinéctica. Esto refleja en parte la historia natural de la gastroparesia con sus distintas etiologías, la cual es a menudo caracterizada por exacerbaciones y remisiones espontaneas dependiendo de la etiología.⁸⁰

2. La metoclopramida es la primera línea de tratamiento con procinéticos y debe administrarse en la dosis efectiva más baja en forma líquida de preferencia para facilitar la absorción. El riesgo de discinesia tardía ha sido estimada en < 1 %.⁷⁰ Los pacientes deben ser instruidos para interrumpir el tratamiento si aparecen efectos secundarios como movimientos involuntarios. (Recomendación Moderada , nivel de evidencia moderada)⁷⁰

3. Para los pacientes que no pueden utilizar metoclopramida , la domperidona puede ser prescrita aunque se encuentra como fármaco en investigación y acreditación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de Norte América (FDA)^{70,82} y se ha demostrado ser tan eficaz como la metoclopramida en la reducción de los síntomas sin la propensión a causar efectos secundarios en el sistema nervioso central; dado la propensión de domperidona para prolongar el intervalo QT, es recomendable un electrocardiograma de inicio y el tratamiento debe ser evitado si el QT corregido es > 470 ms en varones y 450 ms en mujeres en un electrocardiograma basal . También se aconseja electrocardiograma Seguimiento de tratamiento con domperidona. (Recomendación Moderada , nivel de evidencia moderada)⁷⁰

4. La eritromicina mejora el vaciamiento gástrico y los síntomas de retraso del vaciamiento gástrico. La administración intravenosa (IV) de eritromicina se debe considerar cuando se requiere el tratamiento con procinéticos IV en pacientes hospitalizados. El tratamiento oral con eritromicina mejora el vaciamiento gástrico también. Sin embargo, la eficacia a largo plazo de la terapia oral está limitada por la taquifilaxia. (Recomendación fuerte , nivel de evidencia moderada)⁷⁰

5. El tratamiento con agentes antieméticos debe ocurrir para la mejora de las náuseas y vómitos asociados, pero no dará lugar a un mejor vaciado gástrico. (Recomendación condicional , nivel de evidencia moderada)⁷⁰

6. Los antidepresivos tricíclicos (TCA) pueden ser considerados para las náuseas y los vómitos en casos refractarios de gastroparesia, pero no dará lugar a un mejor vaciamiento gástrico y puede potencialmente retardar el vaciamiento gástrico. (Recomendación condicional, bajo nivel de evidencia)⁷⁰

El tratamiento farmacológico de la gastroparesia es gradual, progresivo y a largo plazo. Las clases de fármacos más frecuentemente usados incluyen agentes pro-motilidad²³ (procinéticos que incluyen metoclopramida, domperidona, itoprida, levosulpirida, cinitaprida, mosaprida, tegaserod, antibióticos macrólidos)⁸¹ y agentes anti-eméticos. Ha habido poco en el camino de las investigaciones aleatorias controladas que compararon directamente los diferentes agentes. Consecuentemente El tratamiento farmacológico de la gastroparesia es gradual, progresivo y a largo plazo²³

Agentes procinéticos: Estos agentes mejoran la contractilidad del tracto gastrointestinal, corrigen las disritmias gástricas y promueven el movimiento intraluminal del alimento en una dirección anterógrada. Estos agentes mejoran predominantemente los síntomas de náusea, vómito y distensión abdominal. Estos no parecen aliviar el dolor abdominal y la saciedad temprana asociada a la gastroparesia. Estos agentes deben ser administrados 30 minutos antes de cada alimento para obtener el máximo efecto clínico. Dosis a la hora de dormir son incluidas para facilitar el vaciamiento gástrico nocturno de los sólidos indigestibles. La respuesta al tratamiento es juzgada clínicamente más que con estudios de vaciamiento gástrico ya que la mejoría sintomática se correlaciona pobremente con el vaciamiento gástrico. Muchos factores deben ser considerados en relación a la administración de estos agentes tales como la eficacia, la toxicidad, disponibilidad regional y el costo.²³

Metoclopramida: fármaco sustituto de la benzamida que pertenece a los neurolépticos, es utilizado por su acción procinética actuando como agonista del receptor de serotonina 5-HT₃ y antagonista del receptor de dopamina D₂ y una estimulación directa sobre el músculo liso gástrico (los efectos procinéticos se deben a que facilitan el remplazo de la acetilcolina por dopamina en las neuronas entéricas colinérgicas en los plexos mientéricos que provocan contracción del músculo liso gástrico, a través de la sensibilización del receptor muscarínico) así

mismo tiene un efecto antiemético sobre los receptores D2 de dopamina (antagonista) en el tronco cerebral y antagonista del receptor 5-HT₃ vagal, las propiedades procinética de la metoclopramida se limitan al intestino proximal. Eleva la presión del esfínter esofágico inferior, incrementa la amplitud contráctil del fondo y antro gástrico, y mejora la coordinación antropiloroduodenal. Los pacientes desarrollan con tolerancia a la acción procinética con el tiempo pero sus efectos antieméticos se mantienen.⁸³ La metoclopramida es efectiva en el corto plazo manteniendo su efecto por algunas semanas, la utilidad de esta a largo plazo no ha sido demostrada. Los efectos colaterales se presentan en un 30 % de los pacientes y son resultado de efectos antidopaminérgicos en el SNC, al restringir la dosis diaria a 40 mg y usando la formula liquida, ha demostrado reducir los efectos colaterales a nivel del SNC.²³ Reacciones distónicas agudas como espasmo facial, crisis oculogiras, trismus y tortícolis ocurren en un 0.2%-6% en pacientes mayores de 30 años con administración de metoclopramida a 48hrs de iniciado el tratamiento. Somnolencia, fatiga y debilidad son reportadas en el 10% de los pacientes. La metoclopramida puede empeorar depresiones existentes. Otros síntomas son: inquietud, agitación, irritabilidad, acatisia, efectos resultantes de la hiperprolactinemia. El tratamiento prolongado puede causar síntomas extrapiramidales. La disquinesia tardía irreversible es una consecuencia catastrófica que ocurre en un 1-10% cuando ha sido tomada por más de 3 meses. Es por eso que debiera firmarse un consentimiento en el que se expliquen los riesgos de esta terapia.⁸³

Eritromicina: La eritromicina es un antibiótico macrólido, también agonista del receptor de motilina y colinérgico. Comparado con procinéticos existentes, la eritromicina tiene efectos más fuertes sobre la motilidad gástrica.⁸⁴ El efecto en administración intravenosa es muy potente sobre el vaciamiento gástrico de ambos, líquidos y sólidos.^{23, 84} La eritromicina se une a los receptores de motilina y así incrementa la amplitud de la peristalsis antral disparando una fase 3 prematura del CMM y así estimula el vaciamiento gástrico. Interesantemente la eritromicina ha demostrado aumentar el vaciamiento gástrico en pacientes post-antrectomía y vagotomía esto probablemente a consecuencia de sus efectos estimulantes en el

fondo gástrico.²³ Desafortunadamente no existe una relación significativa entre la tasa de vaciamiento gástrico y alguno de los síntomas dispépticos.⁸⁴ Algunos inconvenientes pueden ser el desarrollo de taquifilaxia en el tratamiento crónico con eritromicina y riesgo de prolongación del segmento QT.²³ La prolongación del segmento QT refleja la prolongación de la repolarización cardiaca, predisponiendo a los pacientes a torsades de pointes (taquicardia ventricular rápida y polimórfica con característicos giros del complejo QRS en torno a la línea isoeletrica. Se asocia con una caída de la tensión arterial, que puede incluso producir síncope y muerte cardiaca súbita. También la eritromicina interactúa con otros fármacos para incrementar el riesgo de arritmias cardiacas, esta tasa de muerte cardiaca súbita se incrementa en presencia de inhibidores potentes de la isoenzima citocromo P450 3A (CYP3A) como los bloqueadores de los canales de calcio, estatinas e inhibidores de la recaptura de serotonina.⁸⁵

Azitromicina: Es un antibiótico macrólido similar a la eritromicina y se ha postulado también como un agonista del receptor de motilina; se ha demostrado mediante manometría que la administración intravenosa mejora las contracciones antroduodenales. El beneficio potencial de la azitromicina es la mayor vida media (68h) comparado con la eritromicina (1.5-2h), lo que permitiría en su caso dosificarla una vez al día en comparación con las 3-4 dosis que requeriría la eritromicina.^{23, 71}

La azitromicina a diferencia de la eritromicina no interactúa con la isoenzima CYP3A y no está involucrada en interacciones fármaco-fármaco significativas. La azitromicina es equivalente a la eritromicina acelerando el vaciamiento gástrico en pacientes adultos con gastroparesia a diferencia provee una mayor duración a la acción procinética, mejor perfil de efectos secundarios y ausencia de interacción con P450.^{23, 85}

Domperidona: Es un antagonista periférico selectivo de los receptores dopaminérgicos D2 con efectos similares a los de la metoclopramida. No cruza la barrera hematoencefálica por lo tanto tiene muy pocos efectos colaterales a nivel central, las estructuras del tronco encefálico que regulan el centro del vómito están por fuera de la barrera hematoencefálica por lo que la domperidona tiene un efecto

antiemético central potente.^{14,23,70,80} Varios estudios han demostrado la mejoría sintomática que ofrece este medicamento a los pacientes con gastroparesia, pero no ha demostrado efecto sobre el vaciamiento gástrico.²³ Se encuentra disponible en los estados unidos sólo bajo un programa especial administrado por la FDA. Este fármaco es generalmente tan efectivo como la metoclopramida con mayor eficacia sobre la náusea y vómito y menor riesgo de efectos adversos que con la metoclopramida.^{70,71} La domperidona ha demostrado provocar taquifilaxia en pacientes con administraciones repetidas. Las reacciones adversas comúnmente encontradas son: hiperprolactinemia (debido a la comunicación sanguínea en la pituitaria anterior), irregularidad menstrual, congestión mamaria y galactorrea.²³ La administración venosa fue prohibida en 1980 por causar arritmias cardíacas, este medicamento está prohibido por la FDA, (solo se puede usar con finalidades en la investigación)^{14,23} pero en nuestro país se puede obtener.

Cisaprida: Es un agonista del receptor 5-HT₄, que estimula la liberación de acetilcolina de las neuronas posinápticas en el sistema nervioso entérico. Por lo tanto, tiene efectos procinéticos bastante generalizados en todo el tracto gastrointestinal, estimulando la secreción salival, incrementando la amplitud peristáltica del esófago, aumentando la presión del esfínter esofágico inferior, mejorando el vaciamiento gástrico, y estimulando el tránsito del intestino delgado y colon⁸⁶ mejorando el efecto colinérgico e induciendo un incremento en la actividad motora, con propiedades débiles como antagonista de 5-HT₃ que alguna vez fue altamente usado para la gastroparesia. Este fármaco comenzó a usarse en 1990's y fue retirado del mercado en los estados unidos en el 2000 debido a los numerosos reportes de muerte súbita por arritmias cardíacas.^{23, 80,86} Esta experiencia con la cisaprida ilustra vivamente el número de retos que caracterizan al campo de la motilidad y los desórdenes gastrointestinales funcionales.⁸⁶ A pesar de esto, el fármaco sigue estando disponible en países como el nuestro.

Tegaserod: Es un fármaco agonista parcial de los receptores de serotonina 5-HT₄ usado en el SII para aliviar la constipación. En voluntarios saludables la administración de este fármaco provoca aumento en la motilidad del intestino delgado y de la motilidad antral postprandial, este fármaco ha demostrado acelerar

el vaciamiento gástrico en algunos estudios llevados a cabo pero no en todos, en voluntarios sanos. Este fármaco fue retirado en los EU por provocar efectos cardiovasculares adversos.²³

Betanecol: Es un fármaco que actúa como un agonista selectivo de los receptores muscarínicos del sistema nervioso parasimpático, específicamente a nivel del receptor muscarínico M3, sin que tenga efecto sobre los receptores nicotínicos, incrementa la presión en el esfínter esofágico inferior y provoca contracciones fondo-antrales pero no induce contracciones propulsivas ni acelera el vaciamiento gástrico, no es común el uso de esta droga con otros fármacos procinéticos y antieméticos, los efectos adversos incluyen cólico abdominal, enrojecimiento de la piel, diaforesis, lagrimeo, salivación, náusea, vómito, broncoconstricción, urgencia urinaria, y miosis, efectos cardiovasculares peligrosos incluyen: disminución abrupta en la presión sanguínea en pacientes hipertensos y fibrilación auricular en pacientes con hipertiroidismo.²³

Fármacos en investigación:

- 1) Mitemcinal: Es un análogo macrólido actualmente en investigación el cual acelera la motilidad gástrica en animales, actúa como agonista de la motilina, ha demostrado mejorar el vaciamiento gástrico en un estudio doble ciego randomizado en 106 pacientes con gastroparesia.⁸⁷ Como sea, la mejora sintomática no se ha demostrado por completo, en otro estudio, los resultados en la población indicaron que el mitemcinal posee eficacia en el alivio de los síntomas de gastroparesia en dosis estudiadas, pero los resultados no fueron capaces de alcanzar la significación estadística.⁸⁸
- 2) Atilmotin: es otro agonista del receptor de motilina que administrado intravenoso, ha mostrado acelerar el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos en pacientes sanos pero no ha demostrado mejora sintomática en pacientes con gastroparesia.²³
- 3) TZP-101: es un agonista selectivo de la grelina, en investigación, que como ya se vio con anterioridad es una hormona sintetizada en las células

endocrinas de la mucosa gástrica, estimula la liberación de hormona del crecimiento, la motilidad gástrica y la ingesta alimenticia, la grelina tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios y mejora el vaciamiento gástrico y síntomas en pacientes con gastroparesia diabética. En pacientes con náusea severa y vómito el TZP-101 ha demostrado mejorar ambos.^{14,71}

- 4) Motilidas: Varias motilidas que carecen de algunas características indeseables de la eritromicina se han venido estudiando para la gastroparesia. GSK962040 es una pequeña molécula recientemente identificada agonista no-motilida del receptor de motilina, que selectivamente activa el receptor de motilina en humanos, y ha comenzado a ser evaluado para determinar su seguridad y tolerabilidad en humanos.⁷¹
- 5) La nueva generación de agonistas de 5-hidroxitriptamina₄ (5-HT₄): esta nueva generación tiene alta selectividad para los receptores 5-HT₄ con una pequeña afinidad para otros receptores serotoninérgicos y otras clases de receptores, presentan un margen considerable de seguridad cardiaca, tres de estos agentes son: prucaloprida, velusetrag y ATI-7505.^{71,82}

Tratamiento sintomático de la náusea, vómito y dolor: aparte de los agentes procinéticos, el tratamiento sintomático de esta entidad sigue siendo el uso empírico y con poca evidencia científica¹⁴ de fármacos indicados para la náusea y el vómito no específico o la emesis inducida por quimioterapia y cuidados paliativos. Los fármacos antieméticos más comúnmente prescritos son las fenotiazinas (incluyendo proclorperazina y tietilperazina) o agentes antihistamínicos (prometazina). Varios centros médicos de Estados Unidos han puesto recientemente varias restricciones adicionales a la prometazina, en relación a la preocupación por la sedación, la posible toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT corregido), el daño a las venas periféricas, y la falta de disponibilidad de la droga. No existen estudios que comparen la eficacia de las fenotiazinas con los nuevos antieméticos (como los antagonistas de los receptores de la serotonina 5-HT₃) para la gastroparesia. No hay evidencia de que el ondansetrón sea superior a la metoclopramida y prometazina en la reducción de

las náuseas en los adultos que asisten a un servicio de urgencias. Antagonistas del receptor 5-HT₃ son medicamentos de segunda línea razonables; el antagonista del receptor de neuroquinina -1, aprepitant, fue eficaz en el tratamiento de los vómitos intensos y repetidos episodios de cetoacidosis en un paciente con diabetes.^{70,71}

El cannabinoide sintético dronabinol también se utiliza en la práctica, pero hay riesgo de hiperémesis en retirada, y las estrategias óptimas de tratamiento son poco claras. La escopolamina transdérmica, la cual es efectiva para la náusea asociada con cinetosis, se utiliza para las náuseas y vómitos de la gastroparesia, aunque sin publicaciones revisadas para apoyar esta práctica. Entre las terapias de medicina alternativa, la acupuntura es el método más estudiado en el tratamiento de las náuseas y vómitos, un estudio informó el alivio impresionante en el 94 % de los pacientes.^{70, 71}

Los antidepresivos tricíclicos se pueden considerar para las náuseas y los vómitos en la gastroparesia refractaria. El manejo del dolor sigue siendo un desafío, que no ha sido abordado en los ensayos clínicos de pacientes con gastroparesia. Los agentes utilizados en la práctica no se basan en pruebas de la eficacia para el dolor. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de la serotonina son eficaces para la depresión en la diabetes, y esto se asocia con un mejor control de la glucemia y los síntomas físicos. Los estudios abiertos sobre el tratamiento han informado de que los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas pueden disminuir los síntomas de náuseas, vómitos y dolor abdominal en la gastroparesia diabética y la gastroparesia idiopática. Sin embargo, algunos agentes tricíclicos, tales como la amitriptilina, tienen efectos anticolinérgicos y deben ser evitados en pacientes con gastroparesia, ya que retrasan el vaciamiento gástrico. La nortriptilina tiene una menor incidencia de efectos secundarios anticolinérgicos que la amitriptilina.⁷⁰ El antagonista del receptor 5-HT₂, mirtazapina, se ha reportado eficaz en dos informes de casos en la gastroparesia.^{89, 90}

Para los pacientes que toman opiáceos analgésicos narcóticos, estos narcóticos deben ser suspendidos, si es posible, ya que estos agentes empeoran

el vaciamiento gástrico y pueden a su vez inducir síntomas de náuseas y vómitos. Además, el uso crónico puede estar asociado con el aumento de dolor abdominal. Tramadol, tapentadol, gabapentina, pregabalina, y nortriptilina pueden ser alternativas para el dolor, sin embargo, su efecto sobre el vaciamiento gástrico es todavía poco claro. El agonista del receptor μ -opioide, tramadol (que también libera serotonina e inhibe la recaptación de norepinefrina), también se utiliza. En un estudio, este no retrasó el vaciamiento gástrico, aunque se retrasó significativamente el tránsito colónico en voluntarios sanos. No hay datos disponibles en pacientes con gastroparesia. Tanto el compuesto relacionado, tapentadol, y el agonista del receptor μ - opioide más selectivo, oxycodona, se reportó que retardaban el vaciamiento gástrico en sujetos sanos.⁹¹

OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Inyección intrapilórica de toxina botulínica

Recomendaciones

1. La inyección intrapilórica de toxina botulínica no se recomienda para pacientes con gastroparesia, evidencia basada en ensayos controlados aleatorios. (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia).⁷⁰

El primer artículo en describir el uso clínico de la toxina botulínica en primates no humanos fue publicado en 1973. Casi veinte años después, *Pasricha* y colegas reportaron el uso de toxina botulínica en el tracto gastrointestinal este estudio novedoso demostró que la toxina botulínica puede ser inyectada de forma segura en el musculo liso del tracto gastrointestinal y eso provocaba la disminución de la presión del esfínter esofágico inferior en cerdos.⁹²

La toxina botulínica es un polipéptido inactivo de cadena simple, relativamente termolábil que está compuesto por una cadena pesada y una liviana unidas por un puente disulfuro. La cadena ligera se asocia con un átomo de zinc. El efecto farmacológico de la toxina botulínica tiene lugar a nivel de la unión neuromuscular. En esta región de transición entre el nervio periférico y el músculo

se produce la liberación de acetilcolina, un neurotransmisor necesario para producir la contracción muscular. La toxina botulínica actúa de forma local mediante el bloqueo de la liberación de acetilcolina, lo que se traduce en parálisis muscular temporal. El efecto final es una denervación química temporal en la unión neuromuscular sin producir ninguna lesión física en las estructuras nerviosas.⁹²

Varios estudios se han realizado^{92,93} y en las evaluaciones clínicas la toxina botulínica ha sido usada solo después de la falla en el manejo dietético adecuado, tratamiento farmacológico con agentes procinéticos, y antieméticos.⁹³ Un estudio doble-ciego placebo-controlado ha demostrado alguna mejoría en el vaciamiento gástrico, pero no una mejora en los síntomas comparado con el placebo.⁹⁴ Así, la inyección de toxina botulínica en el píloro no es recomendada como tratamiento para la gastroparesia.⁹⁵

Existe un reporte de 3 casos de pacientes con trasplante de páncreas exitoso que tenían gastroparesia diabética severa persistente tratados y fueron tratados con inyección intrapilórica de toxina Botulínica A. A estos pacientes se les siguió después de tres meses y permanecieron bien.⁹⁶

Estimulación eléctrica gástrica

Recomendaciones

1. La estimulación eléctrica gástrica puede ser considerada para el tratamiento compasivo en pacientes con síntomas refractarios, particularmente náusea y vómito. La severidad de los síntomas y el vaciamiento gástrico se ha demostrado que mejoran en pacientes con gastroparesia diabética, pero no en pacientes con gastroparesia idiopática. (Recomendación condicional, moderado nivel de evidencia).⁷⁰

La estimulación eléctrica del tracto gastrointestinal fue introducida al menos hace 5 décadas en un intento por tratar el íleo posoperatorio. Estudios posteriores demostraron que la electro estimulación gástrica con pulsos de mayor duración

(en milisegundos) podrían marcarle el paso al estómago, mejorando el vaciamiento gástrico y normalizando las disritmias gástricas.⁹⁷ Incluso la electroestimulación gástrica actualmente se encuentra en investigaciones iniciales para tratar la obesidad,⁹⁸ debido a que al parecer reduce el apetito y la ingesta alimenticia en individuos con obesidad mórbida.⁹⁹ Un número de variables técnicas determinan el efecto de la estimulación eléctrica del tejido gastrointestinal. Parámetros de la forma de onda aplicada por el generador de impulsos (forma, amplitud y frecuencia) y consecuentemente la energía liberada al tejido se encuentran entre lo más importante en la determinación de la respuesta tisular. Las propiedades electromecánicas del sistema de entrega (los electrodos) son también importantes.⁹⁷

La estimulación eléctrica gástrica es una opción alternativa para el tratamiento de la gastroparesia refractaria médica.¹⁴

Dos tipos de estimulación eléctrica se han venido usando para la gastroparesia, un tipo se refiere a una duración de pulso larga y aplica pulsos con una duración en milisegundos (usualmente algunos cientos), a una frecuencia de algunos ciclos por minuto). Por lo tanto esto es comúnmente llamado como una estimulación de frecuencia baja o como una estimulación de alta energía, ya que la cantidad de energía liberada al tejido depende entre otros, al producto de la duración de pulso y su frecuencia. Esta forma de onda puede provocar las ondas lentas gástricas (ritmo del estómago) y mejorar el vaciamiento gástrico. El consumo de alto poder de este tipo de estimulación ha limitado su uso clínico. El segundo tipo de estimulación gástrica provoca una duración de pulso corta y aplica pulsos con duración en microsegundos, una frecuencia en Hertz (ciclo/segundo) por lo tanto también se conoce como una estimulación de alta frecuencia o de baja energía. Los pulsos se pueden liberar continuamente o en grupos (series). Este último es actualmente el único que se usa clínicamente para la gastroparesia.^{97,100}

El dispositivo de estimulación gástrica es implantado subcutáneamente en la pared abdominal y debe bajar por la vaina anterior del musculo recto y los electrodos (2) son colocados en la serosa a diez centímetros del píloro, con una

separación de 1 cm, sobre la curvatura mayor del estómago que es donde se encuentra el marcapasos gástrico bajo cirugía laparoscópica.^{101,102} De hecho la electroestimulación gástrica de pulsos cortos y baja energía (Enterra Therapy System®, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) ha sido aprobada como una opción terapéutica por la FDA de los estados unidos para el tratamiento de la gastroparesia diabética e idiopática que son refractarias a todos los manejos médicos.¹⁴

Existe evidencia científica y clínica considerable que apoya el uso de la electroestimulación gástrica para el tratamiento de la gastroparesia refractaria a tratamiento farmacológico.¹⁰³ El primer estudio abierto demostró que la electroestimulación gástrica tenía un inmediato y potente efecto antiemético además de la mejoría tanto en los síntomas de gastroparesia específicos, globales y en el vaciamiento gástrico.¹⁰⁴ Uno de los primeros meta- análisis en realizarse¹⁰⁵ sugiere beneficios sustanciales para la gastroparesia, pero identificó que, de los 13 estudios incluidos, 12 carecían de controles y sólo 1 fue ciego y aleatorizado. Otro meta análisis en el 2001 concluyó que la mejora sustancial y significativa de los síntomas y el vaciamiento gástrico y la buena seguridad que se observó, indicaron que la electroestimulación gástrica de alta frecuencia es un método efectivo y seguro para tratar la gastroparesia refractaria. Los pacientes con gastroparesia diabética parecen ser los que mejor responden a la electroestimulación gástrica, de ambas formas, subjetiva y objetivamente, mientras que los pacientes con gastroparesia idiopática presentan menor respuesta a la terapia.¹⁰⁶ El sistema Enterra® es el único aprobado para este propósito.^{14, 103} La mejora de los parámetros de pulso, el uso potencial de una estimulación temporal y la incorporación de variables que pueden predecir una mejor respuesta a la estimulación probablemente mejoren la eficacia de este sistema actual. Nuevos sistemas bajo investigación tal vez brinden mayor eficacia y brinden mayor control sintomático acoplado a un efecto procinetico.¹⁰³

La electroestimulación gástrica ofrece alta frecuencia (varias veces mayor que la frecuencia eléctrica gástrica intrínseca), una estimulación eléctrica de menor energía para el estómago.⁷⁰

En resumen la mejora el vaciamiento gástrico ha sido variable según los diferentes estudios, pero los pacientes siempre tienden a la mejora. Las complicaciones del dispositivo, tales como la infección local o la migración, así como las complicaciones relacionadas con la cirugía pueden ocurrir hasta en el 10 % de los pacientes implantados. En general, la eficacia de la mejoría sintomática parece ser mayor en pacientes con gastroparesia diabética que en la gastroparesia idiopática. No existe un consenso o guía sobre la selección de los pacientes para el uso de la electroestimulación gástrica como tratamiento compasivo.⁷⁰

Hay algunas nuevas investigaciones en el campo de la electroestimulación gástrica; como una alternativa a la estimulación gástrica de un solo canal (de la que se habló anteriormente), que puede normalizar las disritmias gástricas y mejorar el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia, la electroestimulación gástrica de dos canales puede ser utilizada para normalizar y mejorar la actividad de onda lenta gástrica, así como acelerar el vaciado gástrico de forma segura en pacientes gastroparesia diabetes.¹⁴ Así lo demuestra un estudio en 2010 con 19 pacientes con gastroparesia severa refractaria a tratamiento médico.¹⁰⁷

Tratamientos quirúrgicos:

Recomendaciones:

1. La gastrostomía para desahogar (de descompresión intermitente) y/o yeyunostomía para alimentación se puede realizar para aliviar los síntomas. (recomendación condicional, bajo nivel de evidencia)⁷⁰

2. La gastrectomía total puede ser considerada en pacientes con gastroparesia posquirúrgica que permanecen marcadamente sintomáticos y existen fallas en su terapia médica. (recomendación condicional, bajo nivel de evidencia)⁷⁰

3. La Píloroplastia quirúrgica o la gastroyeyunostomía se ha realizado para el tratamiento de la gastroparesia refractaria. Como sea se necesitan estudios

adicionales posteriores antes de defender este tratamiento. La gastrectomía parcial debe usarse rara vez, solo en pacientes seleccionados cuidadosamente. (recomendación condicional, bajo nivel de evidencia)⁷⁰

En los pacientes con trastornos de la motilidad gastrointestinal superior significativos, la colocación quirúrgica de una gastrostomía para la descompresión intermitente, con o sin enterostomía, reduce la tasa de hospitalización a 5 en un año después de la colocación. En un estudio abierto, los pacientes experimentaron una notable mejoría sintomática, se mantuvo el peso, y la puntuación total de los síntomas se redujo hasta 3 años después de la colocación de la gastrostomía.^{70, 71} Se supone que el mismo resultado beneficioso ocurre con gastrostomía endoscópica percutánea, aunque esto no se ha probado.⁷⁰

Existen varios tipos de intervenciones quirúrgicas se han probado para el tratamiento de la gastroparesia: gastroyeyunostomía, piloromiotomía, y la gastrectomía subtotal o total. Un estudio reciente informó sobre una serie de 28 pacientes con gastroparesia en quien la piloroplastia resultó en mejoría de los síntomas, con una mejora significativa en el vaciamiento gástrico y la reducción de la necesidad de tratamiento con procinéticos cuando se sigue a los 3 meses después de la cirugía. No está claro si la eficacia de la piloroplastia depende de la función motora residual del antro, por lo que en los pocos pacientes diabéticos incluidos en la serie, no hubo mejoría significativa en el vaciamiento gástrico, son necesarios más estudios con mayor seguimiento son para determinar la eficacia global y los candidatos óptimos para la piloroplastia para tratar la gastroparesia.⁷⁰ La gastrectomía subtotal o total se usa con mayor frecuencia para la gastroparesia posquirúrgica que siguió a alguna cirugía gástrica, la experiencia de los centros de referencia de tercer nivel sugiere que, en pacientes cuidadosamente seleccionados, la cirugía gástrica mayor puede aliviar el vómito intenso de la gastroparesia severa y mejorar la calidad de vida. El riesgo de desnutrición y pérdida de peso tras la gastrectomía tiene que sopesarse en relación con el alivio de los síntomas.^{70, 71} El uso de la gastrectomía subtotal o total en pacientes con estómagos gastroparéticos intactos no ha sido favorable. La Piloroplastia puede aliviar los síntomas de la gastroparesia y es a menudo combinado con la

colocación del tubo yeyunal operativa para apoyar la nutrición. La gastrectomía subtotal con reconstrucción en Y de Roux puede ser necesaria para la atonía gástrica secundaria a gastroparesia posquirúrgica.⁷⁰

Medicina complementaria y alternativa

Recomendaciones:

1. La acupuntura puede ser considerada como una terapia alternativa. Esta ha sido asociada con mejoras en las tasas de vaciamiento gástrico y reducción de los síntomas. (Recomendación condicional, bajo nivel de evidencia)⁷⁰

Como con muchas enfermedades crónicas que no se entienden, los pacientes pueden buscar terapias alternativas. Estas pueden incluir: modificaciones dietéticas, modalidades de reentrenamiento físico (reentrenamiento autógeno como el desarrollado por la NASA para el mareo), y terapias como la acupuntura. Las manipulaciones dietéticas se han discutido anteriormente. El uso del reentrenamiento físico en serie usando tecnología de la NASA mostró que los pacientes con mayor actividad intacta del sistema nervioso autónomo respondieron mejor que los pacientes cuya función autonómica estaba más deteriorada.¹⁰⁸

Otras terapias, como la acupuntura, se han probado de manera más sistemática que otras terapias alternativas para la gastroparesia. Varios estudios recientes, incluyendo un estudio experimental aleatorizado ciego, con control de tratamiento simulado, han demostrado que la acupuntura puede ser beneficiosa en la gastroparesia. Este estudio de 19 pacientes con diabéticos tipo 2 se llevó a cabo durante 2 semanas con 2 semanas de seguimiento, la gravedad de los síntomas (medida por el índice del síntoma cardinal de la gastroparesia) y, sobre todo, la plenitud postprandial, la saciedad temprana y la distensión, se redujeron al final del tratamiento y al final de seguimiento.¹⁰⁹ El vaciamiento gástrico de sólidos se mejoró en relación al valor basal con la electroacupuntura activa.^{80, 109} en otro estudio realizado en 15 pacientes con diabetes tipo 2 y sintomatología dispéptica por más de tres meses a través de la estimulación eléctrica en determinados

puntos de acupuntura, se concluye que este método puede incrementar el porcentaje de la frecuencia normal en la electrogastrograma y disminuye el porcentaje de la frecuencia de taquigastria en pacientes con diabetes. Los datos indicaron que la acupuntura puede mejorar la regularidad de la actividad gástrica mioeléctrica en pacientes con diabetes.¹¹⁰

En otro artículo de revisión se concluye que la electroacupuntura tiene potencial para tratar desordenes de la motilidad gastrointestinal ya que mejora la acomodación gástrica, las ondas lentas, las contracciones y el vaciamiento. Una de las ventajas de este método es una terapia no invasiva practicada desde hace muchos años que en otros campos ha demostrado su efectividad. Se necesitan más estudios para evaluar el beneficio clínico de la acupuntura y otros tratamientos complementarios y alternativos en pacientes con gastroparesia.¹¹¹

Células madre

Teniendo en cuenta la pérdida de los factores clave que controlan la motilidad gástrica, tales como la pérdida de nNOS en neuronas entéricas y la pérdida de la CIC, el trasplante celular se ha propuesto como una terapia para la gastroparesia.^{26, 27, 112} Las células madre neuronales trasplantadas, han demostrado sobrevivir en la pared pilórica de ratones (ratones nNOS-/-) como neuronas nNOS y glía. Las células madre neuronales injertadas expresan nNOS, pero no el péptido intestinal vasoactivo (PIV), por el otro lado, se encontró inmunorreactividad al PIV en los ganglios intrínsecos. El trasplante de las células madre neuronales que sobreviven en los ratones nNOS-/- se asocia con la mejoría en el vaciamiento gástrico de líquidos.¹¹² Las células madre intersticiales de Cajal también han sido identificadas, lo que sugiere que un enfoque similar podría ser usado para reponer la población de CIC o para reforzar las CIC residuales.⁴⁴

Aunque estas observaciones son prometedoras, el potencial de las células madre pluripotentes inducibles (iPS) derivadas de células somáticas representa una nueva fuente de precursores de tejido renovable. El potencial de las células

iPS se considera que es equivalente a la de las células madre de embriones humanos, facilitando el tratamiento o la cura de la diabetes mellitus y sus complicaciones neurodegenerativas con el potencial de evadir la respuesta inmune adaptativa que de otra manera limita las terapias basadas en células alogénicas. Queda por determinar si el aparato neuronal entérico y extrínseco intricado y las CIC se pueden ser reconstruidos para de esa forma restaurar la función gástrica normal y revertir la gastroparesia.⁷¹

X.IX COMPLICACIONES

Debido a la naturaleza compleja de la gastroparesia, hay algunas complicaciones que hay que tener presentes:

Desnutrición o malnutrición causada por la dieta restringida y, o incapacidad de retener los nutrientes de la dieta. Una complicación común es la anemia por deficiencia de hierro, pero otras cuestiones puede ser baja la grasa corporal, bajo B-12, bajo nivel de calcio, niveles bajos de vitamina D y otras deficiencias de vitaminas y minerales.²³ Solo una tercera parte de los pacientes con gastroparesia reciben consejo dietético en los estados unidos y estos evidentemente tienen un mejor estado nutrimental.⁷⁶

Esofagitis a causa de la intolerancia alimenticia lo que lleva al paciente a vomitar en repetidas ocasiones y así exponer repetidamente al epitelio esofágico a contenidos gástricos ácidos.²³

Síndrome de Mallory Weiss debido de igual forma a los cuadros de vómitos repetitivos.²³

Pseudo-obstrucción intestinal es causada por problemas en los nervios o los músculos que impiden que el intestino se contraiga normalmente para movilizar el alimento, el líquido y el aire a través de los intestinos. Los síntomas imitan una verdadera obstrucción intestinal, como dolor abdominal, estreñimiento, falta o disminución de los ruidos abdominales y sensibilidad a la palpación. El paciente también puede presentar fiebre (debido a la inflamación y posible infección) y diarrea.²⁴

Formación de bezoares por la retención de alimentos difíciles de digerir formando con el tiempo colecciones sólidas, las cuales pueden provocar cuadros obstructivos.²⁴

Sobrecrecimiento bacteriano debido a que el alimento permanece mucho tiempo en el estómago lo que provoca fermentación.²² Hasta el 44% de los pacientes con gastroparesia puede tener sobrepoblación bacteriana intestinal.⁷³

Las personas que tienen diabetes y gastroparesia presentan mayor dificultad para controlar ambas entidades; como se ha mencionado con anterioridad la hiperglucemia enlentece el vaciamiento gástrico, y un vaciamiento gástrico lento provoca disminución en la velocidad de absorción de glucosa si a esto le sumamos la administración de insulina lo que se puede provocar es una hipoglucemia importante.¹⁹

Algunas complicaciones más graves son la depleción de volumen por la disminuida tolerancia a los líquidos con la consecuente falla renal aguda si no se atiende a tiempo en una sala de urgencias, esta se presenta a menudo con alteraciones electrolíticas.²³

X.X PRONÓSTICO

La gastroparesia es el resultado final de la falla neuromuscular, del ritmo o la influencia inhibitoria excesiva, o la suma de las anteriores, de los componentes del proceso del vaciamiento gástrico. Las anormalidades fisiopatológicas más importantes contribuyen al síndrome de la gastroparesia que incluye: hipomotilidad del fondo gástrico, hipomotilidad antral, arritmia gástrica y pérdida de la coordinación antropiloroduodenal. Además mecanismos excesivos de retroalimentación negativa también pueden favorecer aún más el retraso en el vaciamiento gástrico.¹⁶

Tradicionalmente se consideraba que la gastroparesia confería un mal pronóstico en los pacientes diabéticos afectados; sin embargo con los avances en investigaciones sobre la fisiopatología y tratamientos el pronóstico cada vez resulta mejorar este pronóstico.^{17, 19, 24}

El pronóstico de esta entidad mejora si el paciente es manejado de una manera multidisciplinaria, con especialistas en el tema, médicos gastroenterólogos, endocrinólogos, radiólogos, cirujanos, dietistas y psicólogos.^{21, 26,71, 78}

Otra característica que mejora o empeora el pronóstico es el grado de afectación que va desde la gastroparesia leve, pasando por la moderada y llegando a la severa, en la cual también se consideran las pautas a seguir siendo en la gastroparesia severa donde el manejo debe ser más enérgico.²²

La causa de la gastroparesia es otro factor importante en el pronóstico de la enfermedad, se sabe que la gastroparesia postinfecciosa tiene una presentación aguda y autolimitada en la mayoría de los casos a diferencia de esta, la gastroparesia diabética debido al daño celular causado tiende a la cronicidad, en la gastroparesia post quirúrgica el pronóstico depende igualmente del grado de daño al tejido.¹⁹

XI. CONCLUSIONES

No hay actualmente un tratamiento médico nuevo que asegure la cura de esta entidad patológica las recomendaciones apuntan a la estrategia prueba y error pues las características de los pacientes pueden ser similares clínicamente pero puede no funcionarles el mismo tratamiento.

No existen diferentes escuelas en relación al tratamiento médico de la gastroparesia. Tampoco existe un mejor tratamiento para esta enfermedad

Cada vez es más clara la compleja fisiopatología detrás de la gastroparesia, ya no se trata solo del daño en la función del tejido, ahora se conocen los mecanismos del profundo deterioro en la composición celular y neuronal. Así la gastroparesia debe ser considerada y tratada como una distrofia neuromuscular gastrointestinal más que como un desorden puramente funcional. La distrofia y degeneración celular de las CIC y de las células neuronales (nSON) provocan cambios que llevan a un daño funcional importante. El nivel del cambio tisular reduce las reservas funcionales del órgano, y si es suficientemente severo o se

suma a factores precipitantes se manifestará con algún nivel de disfunción orgánica. Estos cambios ocurren con el tiempo, y más importantemente, después de daño constante. En el estado más temprano de la enfermedad la lesión celular probablemente se manifiesta exclusivamente a nivel de una expresión genética alterada y la señalización intracelular, la corrección de anomalías metabólicas y endocrinas, junto con la mitigación del estrés oxidativo, deben permitir la reparación celular y prevenir la progresión. El desequilibrio endocrino y metabólico prolongado eventualmente precipita a una depleción y distrofia celular pero las oportunidades para restaurar la integridad celular desde células madre progenitoras locales o mediante regeneración axonal probablemente persisten por periodos de tiempo extendidos. La pérdida celular mayor y la remodelación mediante la acumulación de matriz extracelular solo ocurre después de subsecuentes eventos que resulten en daño tisular. Ahora sabemos que bloqueando los efectos citotóxicos y apoyando la regeneración celular en etapas tempranas podría significativamente mejorar la tasa de éxito de modalidades de tratamiento que se dirigen a funciones específicas y se podría eliminar la necesidad de medidas más desesperadas. Es necesaria mayor investigación para identificar la extensión y la naturaleza del daño celular y relacionar los hallazgos con etapas de la enfermedad para así detectar en etapas tempranas el daño e intervenir para evitar la progresión.

Algunas características como el sexo, edad, estado mental y los padecimientos concomitantes pueden hacernos pensar en gastroparesia, la desacomodación gástrica y el vaciamiento gástrico lento, tal vez resulten en síntomas dispépticos tales como saciedad temprana, náusea y distensión, lo que tal vez puede sugerir gastroparesia, el estudio formal del vaciamiento gástrico es la clave antes de elegir alguna terapia y como hemos visto hay una gran variedad de estudios con puntos a favor y en contra que deberán ser tomados en cuenta en base a las características de cada paciente. El manejo de los pacientes con gastroparesia debe ser enfocado en el soporte nutricional y los medicamentos procinéticos y no dejar de lado el manejo antidepresivo o de terapia si así se requiere. Los nuevos agentes procinéticos parecen ser más seguros y mantienen

mejor eficacia tal vez en unos años estén al alcance. Los manejos endoscópicos parecen ser una buena opción cuando los síntomas no se controlan y los requerimientos nutricionales no se alcanzan. La cirugía es raramente indicada y la gastrectomía total solo ha demostrado ayudar al 43% de los pacientes. La prevención se puede realizar para la gastroparesia diabética con la prevención de diabetes, los pacientes que tengan diabetes deben ser informados sobre esta condición de la que padecerán no en mucho tiempo si no se controlan sus niveles de glucemia adecuadamente, en la gastroparesia postinfecciosa la única manera de prevenirla es evitando contraer infecciones predominantemente de tipo viral, en la gastroparesia posquirúrgica el objetivo para la prevención deberá ser realizar la cirugía de elección con una técnica impecable que evite la lesión a estructuras nerviosas del estómago, en los demás tipos de gastroparesia no existe prevención. Futuros estudios bien controlados siguen siendo necesarios para acercarse y superar a los desafíos de esta condición.

XII. RECOMENDACIONES

Acercar el conocimiento de esta entidad patológica a personas que manejen pacientes con diabetes, médicos de pregrado, generales y especialistas para otorgar una mejor atención a los pacientes que la padezcan o lleguen a padecerla.

Realizar estudios en este campo comenzando por estudios que nos indiquen incidencia y prevalencia en nuestro medio ya que no existen.

Alentar a las autoridades sanitarias a invertir en equipamiento hospitalario desde el primer nivel para facilitar el diagnóstico oportuno de gastroparesia y brindar una mejor atención a los pacientes.

Realizar campañas de prevención de gastroparesia diabética enfocadas a la población con diabetes para mejorar su calidad de vida y así evitar o aumentar el tiempo en el que se presente esta complicación.

Realizar guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo integral de los pacientes con gastroparesia en México.

BIBLIOGRAFIA

1. Soybel David. Anatomía y fisiología del estómago. Clínicas quirúrgicas de norteamérica. Ed. Elsevier Saunders; 2005. 875-894.
2. Developmental Biology. 6th edition. Gilbert SF. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000.
3. T. W. Sadler, Jan Langman. Embriología Médica con orientación clínica. 10^a ed. Editorial Panamericana; 2007. 211- 236.
4. Rubin, Emmanuel. Gorstein, Fred. Patología estructural. 4^a Ed. Editorial Mc Graw Hill; 2006. 615,617.
5. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. Anatomía con orientación clínica. 5^a ed. Editorial Panamericana; 2007. 248-259.
6. Parkin Ian. Anatomía esencial ilustrada. 3^a ed. Editorial Mc Graw Hill; 2009. 88-89.
7. Michael H. Ross. Wojciech Pawlina. Histología. 4^a ed. Editorial panamericana; 2004; 476-493.
8. Leslie P. Gartner. James L. Hiatt. Atlas color de histología. 4^a ed. Editorial panamericana; 2007; 270-273.
9. Leslie P. Gartner. James L. Hiatt. Texto Atlas de Histología. 3^a ed. Editorial Mc Graw Hill; 2008; 363-378.
10. Villalobos J.J. Introducción a la gastroenterología. 3^a ed. Méndez editores; 2004; 244-250.
11. Feldman M., Laurence S., et al. Enfermedades digestivas y hepáticas. 8^a ed. Editorial Mosby; 2008; 733-774.

12. Mario A., Daniel P., et al. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14^a ed. Editorial Panamericana: 2010; 573-620.
13. Guyton A. C., Hall J.E., Tratado de fisiología médica. 11^a ed. Ed. Editorial Mc Graw hill; 2006; 865-907.
14. Oh JH, Pasricha PJ. Recent Advances in the Pathophysiology and Treatment of Gastroparesis. J Neurogastroenterol Motil. 2013 Jan; 19(1):18-24. <http://dx.doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.18>
15. Moo-In Park, M.D., Ph. D. and Michael Camilleri M.D. Gastroparesis: Clinical Update. American Journal of Gastroenterology 2006;101:1129-1139
16. Masaoka Tatsuhiro and Tack Jan. Gastroparesis: Current Concepts and Management. Gut and Liver Vol. 3, 2009;166-173
17. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. Medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 2004;127:1589-622
18. Patrick A., Epstein O. Review article: Gastroparesis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2008;724-729
19. Hasler WL. Gastroparesis-current concepts and considerations. Medscape J Med. 2008;1:10.
20. Rey E, Choung RS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ, Locke GR., 3rd Prevalence of hidden gastroparesis in the community: the gastroparesis "iceberg". J Neurogastroenterol Motil. 2012;18:34–42
21. Keld R, Kinsey L, Athwal V, Lal S. Pathogenesis, investigation and dietary and medical management of gastroparesis. J Hum Nutr Diet. 2011 Oct;24(5):421–430.
22. Haans JJ, Masclee AA. Review article: The diagnosis and management of gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:37–46.
23. Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. World J Gastroenterol. 2009;15:25–37. doi: 10.3748/wjg.15.25.
24. Kashyap P, Farrugia G. Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. Gut. 2010;59:1–13.

25. 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
26. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:5–12.
27. Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, McCallum RW, Bharucha AE, Mayer EA, Tack JF, Spiller R, Horowitz M, Vinik AI, Galligan JJ, Pasricha PJ, Kuo B, Szarka LA, Marciani L, Jones K, Parrish CR, Sandroni P, Abell T, Ordog T, Hasler W, Koch KL, Sanders K, Norton NJ, Hamilton F. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:113–133. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01434.x
28. Zachary T. Bloomgarden. Neuropathy, Retinopathy, and Glucose-Lowering Treatments *Diabetes Care* June 2010 33:e73-e78; doi:10.2337/dc10-zb06
29. Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16:3239–3248.
30. Zárate N, Mearin F, Wang XY, Hewlett B, Huizinga JD, Malagelada JR. Severe idiopathic gastroparesis due to neuronal and interstitial cells of Cajal degeneration: Pathological findings and management. *Gut*. 2003;52:966–70.
31. Ordög T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:8–18
32. Huizinga JD, Zarate N, Farrugia G. Physiology, injury, and recovery of interstitial cells of Cajal: Basic and clinical science. *Gastroenterology*. 2009;137:1548–56
33. Negreanu LM, Assor P, Mateescu B, Cirstoiu C. Interstitial cells of Cajal in the gut--a gastroenterologist's point of view. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6285–6288.
34. Lin Z., Sarosiek I., Forster J., Damjanov I., Hou Q., McCallum R.W. Association of the status of interstitial cells of Cajal and electrogastrogram

- parameters, gastric emptying and symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;22:56–61
35. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2008;135:2055–2064
36. Rivera L. R., Poole D. P., Thacker M., Furness J. B. (2011). The involvement of nitric oxide synthase neurons in enteric neuropathies. *Neurogastroenterol. Motil.* 23, 980–988. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01780
37. Gangula PR, Sekhar KR, Mukhopadhyay S. Gender bias in gastroparesis: is nitric oxide the answer? *Dig Dis Sci.* 2011 Sep; 56(9): 1-13.
38. Gangula PR, Maner WL, Micci MA, Garfield RE, Pasricha PJ. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292:G725–G733.
39. Khoo J, Rayner CK, Feinle-Bisset C, Jones KL, Horowitz M. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia. *Neurogastroenterology and Motility.* 2010;22(12):1270–1278
40. Ghrelin receptor agonists: a new class of prokinetic agents. *Neurogastroenterology & Motility,* 22: 1043–1044. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01591.x
41. Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48:122–125.
42. Murray CD, Martin NM, Patterson M, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut.* 2005;54:1693–1698.
43. Hanaa S. Sallam and Jiande D. Z. Chen, The Prokinetic Face of Ghrelin, *International Journal of Peptides*, vol. 2010, Article ID 493614, 11 pages, 2010. doi:10.1155/2010/493614
44. Ordög T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:8–18

45. Reddy S, Ramsubeik K, Vega KJ, Federico J, Palacio C. Do HbA1c levels correlate with delayed gastric emptying in diabetic patients? *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16:414–417.
46. Jie-Hyun Kim. Effect of Glucose Control on Delayed Gastric Emptying in Diabetic Patients. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011 January; 17(1): 100. Published online 2011 January 26. doi: 10.5056/jnm.2011.17.1.100
47. Shi-Yi Zhou, Yuanxu Lu, Il Song, and Chung Owyang. Inhibition of gastric motility by hyperglycemia is mediated by nodose ganglia KATP channels *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* March 2011 300:(3) G394-G400; published ahead of print December 30, 2010, doi:10.1152/ajpgi.00493.2010
48. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, Bernard CE, Fausone-Pellegrini MS, Smyrk TC, et al. NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium: Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2011;140:1575–85.
49. Kashyap P, Farrugia G. Enteric autoantibodies and gut motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:397–410. vi–vii.
50. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9:1056–1064.
51. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. *Qual Life Res* 2004; 13: 833-844
52. Revicki DA, Camilleri M, Kuo B, et al. Development and content validity of a Gastroparesis Cardinal Symptom Index daily diary. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30:670–680.
53. Bielefeldt K, Raza N, Zickmund SL. Different faces of gastroparesis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:6052–6060.
54. Hasler WL, Parkman HP, Wilson LA, et al. Psychological dysfunction is associated with symptom severity but not disease etiology or degree of

- gastric retention in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:2357–2367.
55. Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, Nguyen L, Abell TL, Koch KL, Pasricha PJ, Snape WJ, Farrugia G, Lee L, Tonascia J, Unalp-Arida A, Hamilton F. NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1492–502.
56. Khayyam U, Sachdeva P, Gomez J, et al. Assessment of symptoms during gastric emptying scintigraphy to correlate symptoms to delayed gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:539–545.
57. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Determinants of symptom pattern in idiopathic severely delayed gastric emptying: gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction? *Gut.* 2007;56:29–36.
58. Vic Velanovich, “Difficulty in Assessing Quality of Life Outcomes in a Fluctuating Disease: A Hypothesis Based on Gastroparesis,” *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2009, Article ID 396190, 3 pages, 2009. doi:10.1155/2009/396190
59. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, et al. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity. *Gastroenterology* 2011;140:101-115.
60. Verrengia M, Sachdeva P, Gaughan J, Fisher RS, Parkman HP. Variation of symptoms during the menstrual cycle in female patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23:1365–1368.
61. Szarka LA, Camilleri M (2009) Methods for measurement of gastric motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296: G461–475.
62. Hou Q, Lin Z, Dusing R, McCallum RW. Optimizing the diagnostic power with gastric emptying scintigraphy at multiple time points. *BMC Medical Research Methodology.* 2011;11:84.
63. Rao SSC, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, Scott MS, Simren M, Soffer E, Szarka L. 2011. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European

- Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol. Motil.* 23:8–23.
64. Khoa Tran, Rita Brun, and Braden Kuo, Evaluation of regional and whole gut motility using the wireless motility capsule: relevance in clinical practice. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* July 2012 5: 249-260, first published on January 30, 2012 doi:10.1177/1756283X12437874
65. Saad RJ, Hasler WL. A technical review and clinical assessment of the wireless motility capsule. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7(12):795–804.
66. Ajaj W, Goehde SC, Papanikolaou N, et al. Real time high resolution magnetic resonance imaging for the assessment of gastric motility disorders. *Gut.* 2004;53:1256–1261.
67. de Zwart IM, de Roos A. MRI for the evaluation of gastric physiology. *European Radiology.* 2010;20(11):2609–2616.
68. Bayguinov O, Hennig GW, Sanders KM (2011) Movement based artifacts may contaminate extracellular electrical recordings from GI muscles. *Neurogastroenterol Motil.* 23: 1029–1042.
69. Jones MP: Satiety testing: ready for the clinic? *World J Gastroenterol* 2008;14:5371–5376.
70. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:18–37; quiz 38.
71. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2011;9(1):5–12.
72. M. González-Martínez. *Gastroparesia. Rev Gastroenterol Mex.* 2012;77(Supl.1):47-9 - Vol. 77 Núm.Supl.1 DOI: 10.1016/j.rgmex.2012.07.019
73. Octavio Gómez-Escudero. *Gastroparesia. Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76(Supl.1):33-7 - Vol. 76 Núm.Supl.1
74. Abrahamsson H. Treatment options for patients with severe gastroparesis. *Gut.* 2007;56:877–883.

75. Ronnie Fass, MD, Richard W. McCallum, MD, and Henry P. Parkman, MD, Treatment Challenges in the Management of Gastroparesis-Related GERD. *Gastroenterology and hepatology*. 2009; 4-11.
76. 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.
77. Sadiya A. Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity* 2012; 5: 329-35.
78. Aljarallah B. Management of diabetic gastroparesis. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2011; 17: 97–104.
79. Parkman HP, Fass R, Foxx-Orenstein AE. Treatment of patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;6:1–16.
80. Uazman Alam, Omar Asghar, and Rayaz Ahmed Malik Diabetic gastroparesis: Therapeutic options Oct 26, 2010. doi: 10.1007/s13300-010-0010-8
81. Uday C Ghoshal, MD, DNB, DM, FACG. Pharmacotherapy for Gastroparesis: An Attempt to Evaluate a Safer Alternative. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 October; 16(4): 350–352.
82. Szarka LA, Camilleri M. Stomach dysfunction in diabetes mellitus: emerging technology and pharmacology. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 4(1):180-9.
83. Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010;5:653–662
84. Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, et al. Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying. *Gut*. 2005;54:455–460.
85. Larson, J. M., Tavakkoli, A., Drane, W. E., Toskes, P. P. & Moshiree, B. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 16, 407–413 (2010).
86. Quigley EM (2011) Cisapride: what can we learn from the rise and fall of a prokinetic? *J Dig Dis* 12: 147–156.

87. McCallum RW, Cynshi O. Investigative Team. Clinical trial: effect of mitemincal (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis - a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1121–1130
88. McCallum RW, Cynshi O. Investigative Team. Efficacy of mitemincal, a motilin agonist, on gastrointestinal symptoms in patients with symptoms suggesting diabetic gastropathy, a randomized, multi-center, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:107–116.
89. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Kang HC, Mun JU, Yang SJ, Yoon JS. Mirtazapine for severe gastroparesis unresponsive to conventional prokinetic treatment. *Psychosomatics.* 2006;47:440–442. doi: 10.1176/appi.psy.47.5.440.
90. Gooden Janelle, Paul Takahashi. Mirtazapine treatment of diabetic gastroparesis as a novel method to reduce tube-feed residual: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2013, 1-3 7:38 doi:10.1186/1752-1947-7-38
91. Jeong ID, Camilleri M, Shin A, et al. A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Feb 21; Epub.
92. Lacy B.E., Weiser K., Kennedy A. Botulinum toxin and gastrointestinal tract disorders: Panacea, placebo, or pathway to the future? *Gastroentero. Hepatol.* 2008;4:283–295.
93. DeSantis ER, Huang S. Botulinum toxin type A for treatment of refractory gastroparesis. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:2237–40.
94. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2007;26(9):1251–1258.
95. Bai Y, Xu MJ, Yang X, et al. A systematic review of intrapyloric botulinum toxin injection for gastroparesis. *Digestion.* 2010;81:27–34

96. Ben-Youssef R, Baron PW, Franco E, Walter MH, Lewis T, Ojogho O. Intrapyloric injection of botulinum toxin a for the treatment of persistent gastroparesis following successful pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 214–8.
97. Soffer EE. Gastric Electrical Stimulation for Gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012 Apr;18(2):131-137. <http://dx.doi.org/10.5056/jnm.2012.18.2.131>
98. Arriagada A, Jurkov AS, Neshev E, Muench G, Mintchev MP, Andrews CN. Comparative gastric motility study of Enterra™ Therapy and neural gastric electrical stimulation in an acute canine model. *Neurogastroenterology & Motility.* 2011;23(3):271–e122.
99. Hasler WL. Methods of gastric electrical stimulation and pacing: a review of their benefits and mechanisms of action in gastroparesis and obesity. *Neurogastroenterology & Motility.* 2009;21(3):229–243.
100. Bortolotti M. Gastric electrical stimulation for gastroparesis: a goal greatly pursued, but not yet attained. *World Journal of Gastroenterology.* 2011;17(3):273–282.
101. Brody F, Nam A, Drenon E, et al. Laparoscopic insertion of gastric electrodes for electrical stimulation. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2007;17:1–6
102. de Csepe J, Shapsis A, Jordan C. Gastric electrical stimulation: a novel treatment for gastroparesis. *JSLs.* 2005;9:364–367.
103. Soffer E, Abell T, Lin Z, Lorincz A, McCallum R, Parkman H, Policker S, Ordog T. Review article: gastric electrical stimulation for gastroparesis--physiological foundations, technical aspects and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:681–694.
104. Abell TL, Van Cutsem E, Abrahamsson H, et al. Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis. *Digestion.* 2002;66:204–212.

105. O'Grady G, Egbuji JU, Du P, et al. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis. *World J Surg.* 2009;33:1693–1701
106. Chu H, Lin Z, Zhong L, McCallum RW, Hou X. Treatment of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;11:1017–1026. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06999.x.
107. Lin Z, Sarosiek I, Forster J, Ross RA, Chen JD, McCallum RW. Two-channel gastric pacing in patients with diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:912–e396.
108. Rashed H, Cutts T, Abell TL, et al. Predictors of response to a behavioral treatment in patients with chronic gastric motility disorders. *Dig Dis Sci.* 2002;47:1020–1026.
109. Wang C.P., Kao C.H., Chen W.K., Lo W.Y., Hsieh C.L. (2008) A single-blinded, randomized pilot study evaluating effects of electroacupuncture in diabetic patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *J Altern Complement Med* 14: 833–839.
110. Chang CS, Ko CW, Wu CY, Chen GH. Effect of electrical stimulation on acupuncture points in diabetic patients with gastric dysrhythmia: a pilot study. *Digestion.* 2001;64(3):184–190.
111. Yin J, Chen JDZ. Gastrointestinal motility disorders and acupuncture. *Autonomic Neuroscience.* 2010;157(1-2):31–37.
112. Micci MA, Kahrig KM, Simmons RS, Sarna SK, Espejo-Navarro MR, Pasricha PJ. Neural stem cell transplantation in the stomach rescues gastric function in neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *Gastroenterology* 2005;129:1817-1824 (abstract)