

## DISPEPSIA FUNCIONAL

## NUEVOS CONOCIMIENTOS EN LA FISIOPATOGENIA CON IMPLICACIONES TERAPEUTICAS

ANA C. HERNANDO-HARDER, ANDREAS FRANKE, MANFRED V. SINGER, HERMANN HARDER

*Servicios de Gastroenterología, Hepatología e Infectología, Hospital Universitario Mannheim, Universidad de Heidelberg, Alemania*

**Resumen** La dispepsia funcional (DF) es un complejo sintomático, heterogéneo y altamente prevalente en la comunidad y en la práctica general. La DF se define como la presencia de síntomas que se piensan originados en la región gastroduodenal, en ausencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que pueda explicarlos. Entre los factores fisiopatogénicos se incluyen los trastornos de la acomodación y del vaciamiento gástrico, dismotilidad duodenal, sensibilidad aumentada, factores psicosociales y una asociación con un estado postinfeccioso. Se han hecho numerosos esfuerzos para aumentar los conocimientos en la etiopatogenia del síndrome, incluyendo nuevos aspectos moleculares y genéticos. Sin embargo, el mecanismo etiopatogénico exacto que causa los síntomas en un paciente individual sigue siendo difícil de identificar. Los nuevos criterios de Roma III redefinen y subclasifican la DF basándose en sus síntomas principales, lo cual es de gran valor para la investigación, el desarrollo y el control estandarizados de nuevas estrategias terapéuticas así como la formulación de recomendaciones para la práctica clínica. Las modalidades terapéuticas que se han empleado incluyen: modificaciones dietéticas, agentes farmacológicos dirigidos a actuar sobre distintos blancos dentro del aparato gastrointestinal, del sistema nervioso central y periférico, y terapias psicológicas incluyendo la hipnoterapia. Desafortunadamente, hasta la fecha, todas estas terapias han rendido solamente resultados marginales. Después de excluir enfermedad orgánica, es esencial que el paciente esté informado sobre la naturaleza y el pronóstico benignos de su enfermedad, y esto puede ser, a veces, la inversión más provechosa tanto para el paciente como para su médico.

**Palabras clave:** dispepsia funcional, fisiopatogenia, tratamiento

**Abstract** *Functional dyspepsia. New pathophysiologic knowledge with therapeutic implications.* Functional dyspepsia (FD) is a heterogeneous, highly prevalent symptom complex in the community and general practice. FD is defined as the presence of symptoms considered as originated in the gastroduodenal region, in the absence of any organic, systemic, or metabolic disease that is likely to explain the symptoms. Pathogenetic features include disturbed gastric accommodation and emptying, duodenal dysmotility, heightened sensitivity, notably psychosocial disturbances and an association with a postinfective state. Increasing efforts are made to determine the etiopathogenesis of the disease, including new molecular and genetic aspects. However, the exact etiopathologic mechanism that causes the symptoms in an individual patient remains to be identified. The new Rome III criteria redefine and sub-characterize FD patients according to their main symptoms and this can be of value for standardized research, development and control of new therapeutic strategies and calculated therapeutic recommendations in the clinical practice. Various treatment modalities have been employed including dietary modifications, pharmacological agents directed at different targets within the gastrointestinal tract and central nervous system and psychological therapies including hypnotherapy. Unfortunately, to date, all of these therapies have yielded only marginal results. After excluding organic diseases, it is essential that the patient be assured about the benign nature and prognosis of the disease, and this can be sometimes the most helpful inversion for the patient and his/her physician.

**Key words:** functional dyspepsia, pathophysiology, treatment

El comité de expertos para los criterios de Roma III ha definido dispepsia funcional (DF) como la presencia de

síntomas que se piensan originados en la región gastroduodenal, en ausencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que pueda explicarlos<sup>1</sup>.

La DF es un síndrome clínico caracterizado por dolor o molestia recurrente o crónico centrado en la región epigástrica<sup>2</sup>. Molestia (o *discomfort*) se refiere a una sensación negativa no dolorosa, tal como hinchazón abdominal, saciedad precoz, distensión o náusea. Es importante mencionar que el dolor o molestia debe presentar-

Recibido: 11-IX-2006

Aceptado: 20-III-2007

**Dirección postal:** Dr. Hermann Harder, II. Medizinische Universitätsklinik, (Gastroenterologie/Hepato-logie/Infektionskrankheiten), Universitätsklinikum Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, D-68167 Mannheim, Alemania  
Fax: 49-0-621-383-3805 e-mail: h.harder@web.de

se en la región media abdominal, de tal forma que el dolor en los hipocondrios no es considerado característico de la dispepsia funcional. La pirosis tampoco se considera parte de la dispepsia funcional, debido a su considerable especificidad para la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Estudios epidemiológicos sugieren que 15-20% de la población general de países occidentales presentan dispepsia funcional<sup>3,4</sup>. A pesar del hecho que uno de cada cuatro pacientes solicitan atención médica, la dispepsia funcional es un problema clínico de considerable magnitud para el sistema de salud debido a su alta prevalencia y a la naturaleza de sus síntomas crónicos o recurrentes. Además, la DF, pese a su condición en general benigna, puede afectar en forma significativa la calidad de vida de quienes la padecen.

La etiopatogenia de la dispepsia funcional es desconocida, parece ser heterogénea, y en las últimas dos décadas se han sugerido una serie de mecanismos, entre los cuales se incluyen: alteración de la acomodación gástrica a los alimentos ingeridos, enlentecimiento en el vaciamiento gástrico, hipersensibilidad visceral a la distensión gástrica, hipersensibilidad duodenal a lípidos y ácidos, anormal motilidad duodenoyeyunal, fluctuaciones fásicas del volumen postprandial, alteraciones mioeléctricas y alteraciones de la regulación a nivel de los sistemas nerviosos central y autónomo<sup>5-9</sup>. Además, han sido comunicados recientemente un origen inflamatorio o postinfeccioso<sup>10</sup> y una causa genética<sup>11</sup> (relacionada a un polimorfismo funcional en una subunidad de la proteína G). Finalmente, una relación entre factores psicológicos, funcionamiento gástrico y síntomas dispépticos podría jugar un rol importante, y tendría como mediador una baja actividad vagal<sup>12</sup>.

Los conocimientos en la patogenia de la dispepsia funcional han aumentado en estos últimos años. Sin embargo, estos avances no han ido paralelos al desarrollo de un tratamiento efectivo. Por este motivo, en la actualidad las opciones terapéuticas para el manejo de esta enfermedad siguen siendo limitadas y lejos de ser óptimas.

Nuestro objetivo fue revisar el tema dispepsia funcional, con especial interés en el campo de la fisiopatogenia, donde se han realizados en los últimos años grandes e importantes avances, así como actualizar las distintas opciones terapéuticas existentes.

Con esta finalidad fue realizada una revisión de la literatura basada en una búsqueda en PUBMED desde enero de 2001 a agosto de 2006 con los siguientes términos: "functional dyspepsia and pathogenesis" (320 artículos), "functional dyspepsia and physiopathology" (241 artículos) y "functional dyspepsia and treatment" (383 artículos). Estos artículos sirvieron como fuentes literarias para los artículos publicados antes de 2001. Sin

embargo, solamente los artículos relevantes se han valorado, tomando aquellos publicados en revistas con mayor factor de impacto.

## Sintomatología

Una amplia variedad de síntomas son comunicados en pacientes con dispepsia funcional: plenitud, distensión abdominal, saciedad precoz, dolor epigástrico, náusea, pérdida de peso, eructos y vómitos. Estos pueden ocurrir en cualquier momento del día, los pacientes suelen relatarlos desencadenados o agravados tras la ingesta de alimentos<sup>13,14</sup>. La pérdida de peso ha sido tradicionalmente considerada un síntoma de alarma, sin embargo en recientes estudios ha sido observada asociada a la dispepsia funcional<sup>15</sup>.

Otras causas de síntomas tipo dispépticos deben ser excluidas, entre las que encontramos: enfermedad ulcerosa péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, cáncer gástrico, enfermedades hepatobiliares, pancreatitis crónica, cáncer pancreático. Así como también: diabetes mellitus, uremia, insuficiencia suprarrenal, hipo/hipertiroidismo, alteraciones hidroelectrolíticas, fármacos y alcohol.

## Criterios diagnósticos. Roma III

El comité de expertos para los criterios de Roma III ha recomendado denominar la dispepsia funcional como "complejo sintomático de la dispepsia" (Tabla 1), y subclasificarla en los dos siguientes: a) *síndrome de distrés postprandial*, y b) *síndrome de dolor epigástrico* (Tablas 2 y 3)

TABLA 1.- Roma III: criterios diagnósticos para la dispepsia funcional

| Dispepsia funcional   |
|---|
| Síntomas de por lo menos 3 meses de duración, con inicio por lo menos 6 meses antes, uno o más de los siguientes criterios: |
| – Plenitud postprandial   |
| – Saciedad precoz   |
| – Dolor epigástrico   |
| – Ardor epigástrico   |
| Y:  |
| – Ninguna evidencia de enfermedad estructural (incluida la endoscopia digestiva alta) que pueda explicar los síntomas       |

TABLA 2.– Roma III: criterios diagnósticos para el síndrome de dolor epigástrico

| Síndrome de dolor epigástrico   |
|---|
| Síntomas de por lo menos 3 meses de duración, con inicio de por lo menos 6 meses antes, con TODOS los siguientes criterios: |
| Dolor y/o ardor que es:   |
| 1. intermitente,  |
| 2. localizado en el epigastrio,   |
| 3. de intensidad al menos de moderada a grave,  |
| 4. mínimo una vez por semana.   |
| Y:  |
| 1. no es generalizado o localizado en otras regiones abdominales o torácicas,   |
| 2. no está relacionado con la defecación o flatulencia,   |
| 3. no cumple criterios para desordenes de vesícula biliar o esfínter de Oddi.   |

TABLA 3.– Roma III: criterios diagnósticos para el síndrome de distrés postprandial

| Síndrome de distrés postprandial   |
|--|
| Síntomas de por lo menos 3 meses de duración, con inicio por lo menos 6 meses antes, de uno o más de los siguientes criterios: |
| – Plenitud postprandial.   |
| 1. aparición que sigue a una comida convencional,  |
| 2. al menos varias veces por semana.   |
| O:   |
| – Saciedad precoz  |
| 1. que evita terminar una comida regular,  |
| 2. y ocurre al menos varias veces por semana.  |

## Fisiopatogenia

### Alteraciones en la función motora gastroduodenal

En pacientes con dispepsia funcional se observan alteraciones en la función motora gastroduodenal entre el 20-40% de los casos<sup>16, 17</sup>, e incluyen: alteraciones en la acomodación gástrica, vaciamiento gástrico alterado y anomalías de la contractilidad antral.

En la actualidad, estas alteraciones de la motilidad son un punto de atracción para los grupos que investigan la fisiopatología de esta entidad. Los métodos más utilizados incluyen: estudios con barostato (-tensotato), escintigrafía, ecografía, tomografía por emisión de positrones, resonancia magnética nuclear a tiempo real y test de saciedad.

### Acomodación gástrica

La acomodación gástrica se define como la reducción del tono gástrico e incremento de la complacencia (*compliance*) que sigue a una ingesta de alimentos, e involucra, al menos, dos respuestas: una “relajación receptiva” que permite al estómago recibir una carga de volumen sin un significativo aumento de la presión intragástrica, y es desencadenada por activación de mecanorreceptores localizados a nivel faríngeo y esofágico. Y una “relajación adaptativa”, durante la cual el tono gástrico es modulado en respuesta a específicas propiedades de los alimentos ingeridos (esto es, según el tipo de macronutriente)<sup>18, 19</sup>.

La acomodación gástrica se observa también como respuesta a una distensión duodenal o a la infusión duodenal de nutrientes. Así, la distribución de alimentos dentro del estómago y la velocidad de vaciamiento gástrico varían en función de los nutrientes ingeridos.

Un reflejo central estaría mediando la relajación del estómago proximal en respuesta a los alimentos. El tono gástrico, involucrado en la acomodación gástrica, está modulado por el sistema nervioso central, descargas vagales y una red compleja de reflejos que llegan a la pared gástrica<sup>20</sup>; esto requiere la activación de neuronas intrínsecas de la pared gástrica<sup>10</sup>.

La acomodación gástrica es considerada muy importante en la fisiopatología de varios desórdenes gastrointestinales altos incluyendo la dispepsia funcional<sup>21, 22</sup>.

Cerca del 40% de los pacientes con dispepsia funcional presentan trastornos de la acomodación gástrica<sup>23, 24</sup>. Pero también se observa alterada en el dolor recurrente abdominal en niños<sup>25</sup>, en el síndrome de rumiación<sup>26</sup>, en la acalasia<sup>27</sup>, en la enfermedad por reflujo gastroesofágico<sup>28</sup>, en la neuropatía diabética vagal<sup>29</sup> y en el síndrome postvagotomía<sup>30</sup>.

Reflejos vagales anormales pueden también jugar un rol, debido a que pacientes con síndrome postvagotomía presentan una similar alteración de la acomodación gástrica, y por otro lado, se observa una anormal función vagal en pacientes con dispepsia funcional<sup>31</sup>.

### Vaciamiento gástrico

En condiciones normales, el vaciamiento gástrico ocurre con un período inicial, durante el cual los componentes sólidos permanecen en el estómago proximal, luego pasan al antro donde ocurre la trituración, generada por contracciones fásicas de gran amplitud de la musculatura antral, con la finalidad de reducir las partículas sólidas a un tamaño (menos de 1 milímetro de diámetro) que les permitan atravesar el píloro<sup>32</sup>. Una vez que las partículas sólidas se licúan, la fase de vaciamiento ocurre en una manera lineal. Los líquidos, en cambio, se dispersan rápidamente a través del estómago y comienzan a vaciar

sin un período de latencia. La coordinación antro-píloro-duodenal es central para el proceso del vaciamiento del contenido gástrico a través del píloro. Varios factores influyen en el vaciamiento gástrico para líquidos y sólidos, los cuales son de gran importancia para el desarrollo de síntomas en la dispepsia funcional, dada la frecuencia con la cual los pacientes describen síntomas tras la ingesta de alimentos.

Entre el 20-50%<sup>12, 33, 34</sup> de los pacientes con dispepsia funcional presenta un enlentecimiento en el tiempo de vaciamiento gástrico. Algunos estudios han sugerido que este retraso en el vaciamiento gástrico se asocia a específicos patrones sintomáticos, sobre todo a sensación de plenitud postprandial y vómitos, especialmente en pacientes de sexo femenino<sup>35</sup>.

No obstante, recientemente ha sido observado que en un subgrupo de pacientes con DF el vaciamiento gástrico estaba acelerado, y ello ocurrió asociado a síntomas como plenitud postprandial, hinchazón, náusea y dolor<sup>14</sup>. En esta subpoblación de pacientes, la indicación de proquinéticos sería una medida terapéutica equivocada, ya que podría empeorar los síntomas más que mejorarlos.

#### *Anormalidades en las contracciones fásicas del estómago proximal*

Las contracciones fásicas fúndicas inducen incrementos transitorios en la tensión de la pared gástrica, las cuales son normalmente imperceptibles. En pacientes con DF se observaron estas contracciones asociadas a la aparición de síntomas dispépticos<sup>36</sup>.

#### *Anormalidades en el ritmo eléctrico gástrico*

Estudios con electrogastrografía demostraron alteraciones en el ritmo eléctrico gástrico en más de las dos terceras partes de los pacientes con dispepsia funcional: como consecuencia de ello, se observó un enlentecimiento en el vaciamiento gástrico<sup>37, 38</sup>.

#### *Disturbios en la sensibilidad visceral*

La pared intestinal contiene tres tipos de neuroreceptores: 1. quimiorreceptores en la mucosa, los cuales responden a estímulos químicos; 2. mecanorreceptores en la capa de músculo liso, que responden a tensión o compresión; y 3. nociceptores, en todas las capas, habitualmente silentes, pero que pueden ser reclutados por un intenso estímulo para producir dolor<sup>39</sup>.

Durante esta última década, ha sido fuertemente sugerido que la hipersensibilidad visceral podría ser un mecanismo fisiopatológico muy importante en los desórdenes funcionales gastrointestinales. Los estudios de la distensión gástrica con barostato (que actúa sobre los

mecanorreceptores) han confirmado que los pacientes con dispepsia funcional tienen umbrales más bajos para la primera sensación, para malestar y para dolor que los pacientes con causas orgánicas de dispepsia. En el mismo sentido, otros estudios demostraron que los pacientes con DF tenían un mayor grado de percepción visceral en comparación con voluntarios sanos<sup>40, 41</sup>, lo cual expresa la presencia de una hiperalgia visceral<sup>39</sup>. Estas observaciones sugieren la existencia de alteraciones a nivel del sistema nervioso central, ya sea en forma aislada, asociada a una hipersensibilidad de los aferentes viscerales, o bien en estos últimos en forma independiente<sup>40, 41</sup>. En estos estudios, se ha observado además, que los pacientes con dispepsia funcional que tenían hipersensibilidad en el estómago proximal, presentaban más frecuentemente epigastralgia postprandial, eructos y pérdida de peso<sup>40-42</sup>.

Los lípidos (que actúan sobre los quimiorreceptores) producen un aumento de la sensibilidad tanto en sanos como en pacientes dispépticos, lo cual no se observa con la infusión de glucosa<sup>43</sup>; esto sugiere que los receptores para la colecistoquinina A (CCK-A) y serotonina (5-HT) estarían mediando, al menos en parte, las sensaciones gastrointestinales. Asimismo, la administración endovenosa de antagonistas de los receptores CCK-A reduce los efectos sobre la percepción gastrointestinal en estudios de distensión gástrica efectuados con balón<sup>43</sup>.

La infusión duodenal de ácido clorhídrico en pacientes dispépticos (pero no en sanos) fue asociada con náusea, sugiriendo una hipersensibilidad duodenal a ácidos. Algunos pacientes tenían a nivel duodenal un *clearance* del ácido alterado y una respuesta motora duodenal patológica al ácido. Además la acidificación duodenal incrementó la sensibilidad gástrica a la distensión con balón, y se acompañó de una alteración en la acomodación gástrica<sup>44</sup>.

#### *Infecciones*

Infección crónica por *Helicobacter pylori*: En la actualidad no existen datos convincentes que la infección por *H. pylori* sea un factor patogénico en la dispepsia funcional. Tampoco hay unanimidad en lo que se refiere al efecto de su erradicación.

Muchos estudios y varios meta-análisis ha intentado establecer una relación entre infección por *H. pylori* y dispepsia funcional. Se ha observado que los pacientes con dispepsia funcional y *H. pylori* que realizaron un tratamiento de erradicación de la bacteria, en el control al año presentaron una leve pero estadística-mente significativa mejoría de los síntomas<sup>9</sup>.

Dispepsia postinfecciosa: La dispepsia postinfecciosa ha sido recientemente reconocida como una posible entidad clínica<sup>10</sup>. En el 17% de los pacientes con DF se detecta un inicio brusco de los síntomas, siguiendo a una

gastroenteritis aguda, lo cual podría manifestar un origen postinfeccioso<sup>10</sup>. También se ha observado que este grupo de pacientes presenta una mayor prevalencia de síntomas como saciedad precoz, pérdida de peso, náusea y vómitos. Y en estos pacientes con DF postinfecciosa se describe una clara alteración en la acomodación postprandial del estómago, cuyo origen ha sido relacionado con una disfunción a nivel de las neuronas nitrérgicas intrínsecas gástricas. En otro estudio clínico, el inicio de los síntomas dispépticos fueron observados dentro del siguiente año tras una gastroenteritis por *Salmonella* sugiriendo, una vez más, un origen postinfeccioso<sup>45</sup>.

### *Anormalidades psicossociales*

Los síntomas psicológicos son más frecuentes en pacientes con dispepsia funcional que en pacientes con causas orgánicas de la dispepsia, tal como la úlcera duodenal<sup>46</sup>. Además, factores psicológicos como la tensión y la neurosis y sus efectos sobre la función nerviosa central han sido postulados como mecanismos subyacentes para el desarrollo de síntomas característicos de la DF. En un estudio reciente, se comprobó que la ansiedad experimental inducida puede alterar la función sensorial y motora del estómago en sujetos sanos. De ello se interpreta que los factores psicológicos pueden alterar la función fisiológica y que pueden ser la base del origen de algunos de los síntomas de la dispepsia funcional<sup>47</sup>.

Por otro lado, factores psicossociales como tensión cotidiana, alteraciones psicológicas (particularmente ansiedad, depresión y somatización), alteraciones de la personalidad, historia de abusos, y alteraciones del comportamiento, están descritos como factores importantes en el proceso que determina la búsqueda de la atención médica por parte del paciente<sup>48</sup>.

## **Tratamiento**

Una vez que el diagnóstico de dispepsia funcional es confirmado por una endoscopia alta negativa, se prescribe comúnmente una terapia empírica. En la actualidad no existe un tratamiento que sea verdaderamente eficaz en todos los casos de dispepsia funcional. Este hecho está fundamentado en la heterogeneidad del síndrome, y los diversos tratamientos empleados se han basado en las distintas hipótesis patogénicas.

Las ventajas de una terapia empírica han sido cuestionadas. Por otra parte, muchos pacientes no requieren una medicación para tratar la dispepsia, sino solamente necesitan información y educación. Es por lo tanto importante que el médico explique el significado de los síntomas y su naturaleza benigna.

Una amplia variedad de tratamientos se han utilizado para manejar la dispepsia funcional incluyendo las modificaciones dietéticas y de hábitos, erradicación de *H. pylori*, agentes antiseoretos, proquinéticos, antedepresivos, psicoterapias, así como terapias médicas complementarias y alternativas.

Es interesante observar que se ha intentado identificar predictores de la respuesta a la terapia. Recientes publicaciones<sup>3,49</sup> muestran varias características que presentan los pacientes con dispepsia funcional y que afectan negativamente la remisión de los síntomas, incluyendo: la duración de los síntomas que excede los 2 años, un nivel de educación bajo, mayor vulnerabilidad psicológica, coexistente infección por *H. pylori*, uso crónico de aspirina, antecedentes de úlcera péptica y antecedentes de tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En otra publicación anterior<sup>50</sup>, ha sido comunicado que la edad más avanzada, el sexo masculino, el estado civil soltero y la presencia de dolor abdominal más frecuente, afectaban negativamente los resultados de la terapia.

### *Dieta y recomendaciones generales*

No hay estudios que demuestren que los cambios en la dieta o los hábitos mejoren los síntomas dispépticos. Aun así, parece lógico recomendar que se eviten el tabaco, el alcohol y los fármacos antiinflamatorios. También debe aconsejarse comer despacio y masticar adecuadamente para favorecer el procesamiento gástrico de los alimentos. De igual modo, puede mejorarse el proceso del vaciamiento gástrico (si es que está alterado) si se ingieren comidas frecuentes y en pequeñas cantidades. Las comidas con alto contenido de grasas y alimentos específicos que precipitan síntomas deben ser evitados en el paciente individual<sup>13, 43, 51</sup>.

### *Supresión de la secreción ácida*

No hay evidencia de que la secreción ácida gástrica esté alterada en los pacientes con dispepsia funcional. Existen, no obstante, algunos datos que podrían indicar que los pacientes dispépticos son más sensibles al ácido<sup>52, 53</sup>. En cualquier caso, los fármacos dirigidos a reducir el pH ácido del estómago han sido enormemente utilizados en esta enfermedad y se detallan a continuación:

Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>: Los datos de tratamiento de la dispepsia funcional con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> son contradictorios, y actualmente no hay datos que apoyen su indicación<sup>54-67</sup>. Sin embargo, en un meta-análisis sobre el uso de antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> en dispepsia funcional, se demostró un beneficio de este tratamiento comparado con placebo, y fue estimado que se necesita tratar 8 pacientes para obtener beneficio en uno de ellos<sup>68</sup>.

Inhibidores de la bomba de protones: En un meta-análisis Cochrane de estudios placebo-controlados se observó que los inhibidores de la bomba de protones mejoraban los síntomas. En este interesante trabajo también se comunicó que se necesita tratar con inhibidores de la bomba de protones a 8 pacientes con DF para observar beneficio en uno de ellos<sup>68</sup>. En otros estudios, se muestran mejores resultados<sup>60-62, 64-66, 69, 70</sup>. Sin embargo, esta mejoría pudo deberse a la presencia de pacientes con reflujo gastroesofágico incluidos en las muestras, los cuales actualmente no se consideran dentro de la definición de dispepsia funcional.

Además, se ha informado que una mejoría sintomática en los primeros siete días de la toma del inhibidor de bomba de protones parece predecir una respuesta positiva del 70% a las 4 semanas del tratamiento<sup>69</sup>.

### *Proquinéticos*

Proquinéticos como metoclopramida y domperidona son los candidatos terapéuticos para pacientes con DF y un vaciamiento gástrico enlentecido. Además, desde un punto de vista teórico, los síntomas inducidos por la distensión gástrica (secundaria a la hipersensibilidad visceral del estómago) también podrían beneficiarse de un vaciamiento gástrico más rápido<sup>67, 71-77</sup>.

Revisiones y meta-análisis recientes sugieren que la domperidona (un antagonista dopaminérgico D2) y la cisaprida son más eficaces que el placebo<sup>77</sup> para el tratamiento de la dispepsia funcional. Debido a sus efectos secundarios cardíacos, la cisaprida no está actualmente disponible en Argentina, donde la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ha suspendido preventivamente el registro, elaboración, comercialización y distribución de las especialidades medicinales que contengan cisaprida, como monodroga o asociada a otros principios activos a partir de junio de 2006.

En los estudios realizados con metoclopramida, así como con otros antagonistas dopaminérgicos se describen efectos adversos tipo movimientos involuntarios extrapiramidales asociados al uso crónico de estas drogas<sup>78</sup>.

El efecto de otras drogas proquinéticas, como eritromicina, el alosetron y el tegaserod en dispepsia funcional han sido hasta el momento contradictorios pero parecen ser prometedores<sup>79, 80</sup>.

### *Modulación de la acomodación gástrica*

En los casos en que la acomodación gástrica está alterada, podrían ser útiles fármacos que inducen la relajación del estómago proximal. Experimentalmente se han utilizado los nitratos, la clonidina, la buspirona y el sumatriptán.

### *Moduladores de la percepción visceral*

La percepción visceral depende de un gran número de neurotransmisores incluyendo 5HT, opioides, N-metil-D aspartato (NMDA), neuroquininas y somatostatinas. Actualmente este es un punto de gran atracción para los grupos de investigación que se hallan en la búsqueda de mejores fármacos que disminuyan la sensibilidad visceral. Se detallan a continuación:

Moduladores de receptores serotoninérgicos (5HT): El alosetron, antagonista del receptor de la serotonina 5HT-3, el tegaserod, agonista parcial de los receptores 5HT-4, y el agonista 5-HT1P sumatriptán<sup>81, 82</sup>, parecen reducir los síntomas en la DF<sup>83, 84</sup> y están entre los agentes actualmente bajo investigación.

Agonistas de receptores opioides: La fedotozina<sup>85</sup> (un agonista opiode periférico de los receptores K) reduce el dolor epigástrico, la plenitud postprandial y la náusea en pacientes con dispepsia funcional, relacionado a un aumento del umbral de percepción (aún en etapa experimental, no disponible comercialmente con esta indicación terapéutica). La simadolina, otro agonista de los receptores K, se halla también en experimentación.

Análogos sintéticos de la somatostatina: El octreotide tiene potentes efectos inhibidores de la motilidad gástrica e intestinal; también disminuye la sensibilidad visceral, reduce la sensación de plenitud postprandial, e incrementa el volumen gástrico<sup>86</sup>. Su utilidad en la dispepsia funcional se ve dificultada por la ausencia de medicación oral.

Moduladores de la CCK: Dexloxiglumide, un antagonista de los receptores CCK-1, actuaría reduciendo los síntomas asociados a la ingesta de lípidos<sup>43</sup>. Está actualmente en etapa experimental.

Moduladores de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA): El dextrometorfano es un antagonista de receptores NMDA<sup>87</sup>. Está actualmente en etapa experimental.

Antagonistas de las neuroquininas: El talnetanto<sup>88</sup>, un ejemplo de este grupo de drogas, se halla actualmente en fase de investigación.

Antidepresivos y/o ansiolíticos: Algunos trabajos han demostrado la utilidad de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la dispepsia funcional. Su eficacia parece deberse más a su efecto analgésico central que a su acción antidepresiva, ya que el efecto beneficioso se produce con dosis inferiores a las necesarias para tratar el trastorno psicológico, y de forma más precoz<sup>89-91</sup>.

Los antidepresivos tricíclicos en dosis completas u otros antidepresivos (p. ej.: inhibidores de la recaptación de serotonina) deben utilizarse sólo cuando hay manifestaciones depresivas asociadas. Igualmente, los ansiolíticos sólo están indicados ante la existencia de alteraciones psicofuncionales asociadas.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina incrementan la disponibilidad de 5HT a nivel sináptico tanto en sistema nervioso central como periférico; pero aún están en etapa experimental.

#### *Terapias médicas complementarias y alternativas*

La hipnoterapia parece ser altamente eficaz en el manejo a largo plazo de la dispepsia funcional. Además, una reducción importante en el uso de medicación vs. el costo de la consulta, podrían proporcionar ventajas económicas importantes<sup>92</sup>. En actualidad no son muchos los centros que ofrecen una confiable hipnoterapia.

El Iberogast<sup>®</sup> contiene extractos de flor de manzanilla, hojas de menta, fruta de alcaravea, raíz de regaliz, hojas de toronjil, raíz de angélica, hierbas de celidonia, fruta del cardo lechoso. Este preparado herbal está disponible comercialmente en algunos países de Europa, y está siendo actualmente evaluado e indicado en la dispepsia funcional. En un meta-análisis del año 2004<sup>93</sup> se comunicó que desde el punto de vista de la eficacia y de la seguridad, el producto medicinal herbario STW 5 parece ser una opción terapéutica válida para el tratamiento de los síntomas en pacientes con dispepsia funcional<sup>93-95</sup>. El Iberogast<sup>®</sup> parece reducir los síntomas en pacientes con DF en el 83% versus 39% con placebo.

#### *Erradicación de Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori* es la causa más frecuente de úlcera péptica, pero su rol en la dispepsia funcional es aún desconocido. En un meta-análisis, Cochrane observó que se necesita tratar 15 pacientes para lograr curar uno y se concluye que la terapia erradicadora de *H. pylori* tiene un efecto positivo leve pero estadísticamente significativo en la dispepsia funcional<sup>9</sup>.

#### *Elección del tratamiento*

La dispepsia funcional es un síndrome heterogéneo con diferentes mecanismos patogénicos. Por este motivo, es improbable que un único tratamiento beneficie a todos los pacientes. La dieta y las recomendaciones generales pueden ser, en algunos casos, suficientes para obtener buenos resultados. Si esto no resulta, desde un punto de vista práctico, puede seguirse la siguiente estrategia: en casos de dispepsia funcional tipo síndrome de dolor epigástrico, o síntomas asociados de reflujo gastroesofágico, puede iniciarse un tratamiento con inhibidores de la secreción ácida gástrica. Por el contrario, si la dispepsia es de tipo distrés postprandial se comenzará con fármacos proquinéticos. En cualquier caso, si no se observa mejoría a las 6-8 semanas se optará por la terapia alternativa. Son recomendables tratamientos intermitentes, de 2-4 semanas, a demanda del paciente; y en los enfermos con

síntomas graves y persistentes puede ser necesario un tratamiento continuo. En caso de fracaso, y a la espera de mejores fármacos que disminuyan la sensibilidad visceral, puede optarse por la administración de antidepresivos tricíclicos a dosis bajas. En el caso de la coexistencia con *H. pylori*, en la práctica clínica, se pueden aclarar los rasgos del cuadro clínico con el paciente en particular, y acordar en conjunto, médico y paciente, si se realiza la terapia erradicadora o no.

En conclusión, a pesar que la dispepsia funcional es un problema clínico de considerable magnitud para el sistema de salud, su etiopatogenia es aún poco clara y heterogénea.

El comité de expertos para los criterios de Roma III recientemente ha redefinido y subclasificado esta enfermedad; estos criterios son de valor en la práctica clínica, para estudios epidemiológicos y fisiopatológicos, y para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Es importante recordar que muchos pacientes con dispepsia funcional no precisan tratamiento farmacológico alguno. Lo que necesitan es que se excluya la existencia de enfermedades orgánicas graves y se los tranquilice. Aquí, el apoyo psicológico por parte del médico es fundamental. Dedicar un cierto tiempo a explicar el origen de las molestias y el buen pronóstico de la enfermedad es una inversión para el paciente y para el médico que se verá recompensada.

#### **Bibliografía**

1. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-79.
2. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: 1137-42.
3. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 643-54.
4. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut* 2002; 50 Suppl 4: iv10-2.
5. Barbera R, Feinle C, Read NW. Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 1051-7.
6. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116: 515-20.
7. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991; 101: 999-1006.
8. Wilmer A, Van Cutsem E, Andrioli A, et al. Ambulatory gastrojejunal manometry in severe motility-like dyspepsia: lack of correlation between dysmotility, symptoms, and gastric emptying. *Gut* 1998; 42: 235-42.
9. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002096.

10. Tack J, Demedts I, Dehondt G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002; 122: 1738-47.
11. Holtmann G, Siffert W, Haag S, et al. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 126: 971-9.
12. Tack J, Bisschops R. Mechanisms underlying meal-induced symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1844-7.
13. Feinle-Bisset C, Vozzo R, Horowitz M, Talley NJ. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 170-81.
14. Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F, et al. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1685-94.
15. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1239-55.
16. Stanghellini V, Ghidini C, Maccarini MR, et al. Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1992; 33: 184-90.
17. Gilja OH, Hausken T, Odegaard S, Berstad A. Three-dimensional ultrasonography of the gastric antrum in patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 847-55.
18. Canon WB LC. The receptive relaxation of the stomach. *Am J Physiol* 1911; 29: 267-73.
19. Jahnberg T. Gastric adaptive relaxation. Effects of vagal activation and vagotomy. An experimental study in dogs and in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1977; 46: 1-32.
20. Villanova N, Azpiroz F, Malagelada JR. Gastrogastric reflexes regulating gastric tone and their relationship to perception. *Am J Physiol* 1997; 273: G464-9.
21. De Schepper HU, Cremonini F, Chitkara D, Camilleri M. Assessment of gastric accommodation: overview and evaluation of current methods. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 275-85.
22. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346-52.
23. Kim DY, Delgado-Aros S, Camilleri M, et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3099-105.
24. Sarnelli G, Vos R, Cuomo R, Janssens J, Tack J. Reproducibility of gastric barostat studies in healthy controls and in dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1047-53.
25. Olafsdottir E, Gilja OH, Aslaksen A, Berstad A, Fluge G. Impaired accommodation of the proximal stomach in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 157-63.
26. Thumshirn M, Camilleri M, Hanson RB, et al. Gastric mechanosensory and lower esophageal sphincter function in rumination syndrome. *Am J Physiol* 1998; 275: G314-21.
27. Mearin F, Papo M, Malagelada JR. Impaired gastric relaxation in patients with achalasia. *Gut* 1995; 36: 363-8.
28. Newton M, Kamm MA, Burnham WR, et al. Gastric compliance, sensation, and the relaxation response to a nitric oxide donor in health and reflux oesophagitis. *Digestion* 1999; 60: 572-8.
29. Undeland KA, Hausken T, Gilja OH, Aanderud S, Berstad A. Gastric meal accommodation studied by ultrasound in diabetes. Relation to vagal tone. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 236-41.
30. Jahnberg T, Martinson J, Hulten L, Fasth S. Dynamic gastric response to expansion before and after vagotomy. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 593-8.
31. Troncon LE, Thompson DG, Ahluwalia NK, Barlow J, Heggie L. Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility like functional dyspepsia and after vagotomy. *Gut* 1995; 37: 17-22.
32. Troncon LE, Bennett RJ, Ahluwalia NK, Thompson DG. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. *Gut* 1994; 35: 327-32.
33. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996; 110: 1036-42.
34. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 783-8.
35. Talley NJ, Shuter B, McCrudden G, et al. Lack of association between gastric emptying of solids and symptoms in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 625-30.
36. Piessevaux H, Tack J, Wilmer A, et al. Perception of changes in wall tension of the proximal stomach in humans. *Gut* 2001; 49: 203-8.
37. Cucchiara S, Minella R, Riezzo G, et al. Reversal of gastric electrical dysrhythmias by cisapride in children with functional dyspepsia. Report of three cases. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1136-40.
38. Lin Z, Eaker EY, Sarosiek I, McCallum RW. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2384-9.
39. Mayer EA. Clinical implications of visceral hyperalgesia. *Contemp Intern Med* 1994; 6: 42-54.
40. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001; 121: 526-35.
41. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 814-22.
42. Ladabaum U, Koshy SS, Woods ML, et al. Differential symptomatic and electrogastric effects of distal and proximal human gastric distension. *Am J Physiol* 1998; 275: G418-24.
43. Fried M, Feinle C. The role of fat and cholecystokinin in functional dyspepsia. *Gut* 2002; 51 (Suppl 1): i54-7.
44. Lee KJ, Vos R, Janssens J, Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G278-84.
45. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, et al. Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome After a Salmonella Gastroenteritis Outbreak: One-Year Follow-up Cohort Study. *Gastroenterology* 2005; 129: 98-104.
46. Wilhelmsen I, Haug TT, Ursin H, Berstad A. Discriminant analysis of factors distinguishing patients with functional dyspepsia from patients with duodenal ulcer. Significance of somatization. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1105-11.
47. Geeraerts B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, et al. Influence of experimentally induced anxiety on gastric



- sensorimotor function in humans. *Gastroenterology* 2005; 129: 1437-44.
48. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1340-9.
  49. Holtmann G, Kutscher SU, Haag S, et al. Clinical presentation and personality factors are predictors of the response to treatment in patients with functional dyspepsia; a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 672-9.
  50. Janssen HA, Muris JW, Knottnerus JA. The clinical course and prognostic determinants of non-ulcer dyspepsia: a literature review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 546-50.
  51. Saito YA, Locke GR, 3rd, Weaver AL, Zinsmeister AR, Talley NJ. Diet and functional gastrointestinal disorders: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2 743-8.
  52. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, et al. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1765-73.
  53. Smout AJ. Dyspepsia responsive to acid suppression therapy: reflux disease or duodenal hypersensitivity? *Dig Liver Dis* 2000; 32 Suppl 3: S258-60.
  54. Kato M, Watanabe M, Konishi S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of famotidine in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 Suppl 2: 27-31.
  55. Seno H, Nakase H, Chiba T. Usefulness of famotidine in functional dyspepsia patient treatment: comparison among prokinetic, acid suppression and antianxiety therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (Suppl 2): 32-6.
  56. Saunders JH, Oliver RJ, Higson DL. Dyspepsia: incidence of a non-ulcer disease in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 665-8.
  57. Muller P, Hotz J, Franz E, Simon B. Ranitidine in the treatment of non-ulcer dyspepsia. A placebo-controlled study in the Federal Republic of Germany. *Arzneimittelforschung* 1994; 44:1 130-2.
  58. Redstone HA, Barrowman N, Veldhuyzen Van Zanten SJ. H2-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1291-9.
  59. Mason I, Millar LJ, Sheikh RR, et al. The management of acid-related dyspepsia in general practice: a comparison of an omeprazole versus an antacid-alginate/ranitidine management strategy. Compete Research Group [corrected]. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 263-71.
  60. Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in Helicobacter pylori negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1477-88.
  61. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1055-65.
  62. Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut* 2002;50 Suppl 4: iv36-41.
  63. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1395-402.
  64. Meineche-Schmidt V, Talley NJ, Pap A, et al. Impact of functional dyspepsia on quality of life and health care consumption after cessation of antisecretory treatment. A multicentre 3-month follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 566-74.
  65. Jones RH, Baxter G. Lansoprazole 30 mg daily versus ranitidine 150 mg b.d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 541-6.
  66. Peura DA, Kovacs TO, Metz DC, et al. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 740-8.
  67. Goves J, Oldring JK, Kerr D, et al. First line treatment with omeprazole provides an effective and superior alternative strategy in the management of dyspepsia compared to antacid/alginate liquid: a multicentre study in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 147-57.
  68. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001960.
  69. Wong WM, Wong BC, Hung WK, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002; 51: 502-6.
  70. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Talley NJ, Junghard O, Glise H. Is it possible to predict treatment response to a proton pump inhibitor in functional dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 117-24.
  71. Tack J, Lee KJ. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S211-6.
  72. Talley NJ. Management of dyspepsia and functional dyspepsia: an international perspective. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 685-7.
  73. Talley NJ, Axon A, Bytzer P, et al. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a Working Party report for the World Congress of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1135-48.
  74. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1641-8.
  75. Corinaldesi R, Stanghellini V, Raiti C, et al. Effect of chronic administration of cisapride on gastric emptying of a solid meal and on dyspeptic symptoms in patients with idiopathic gastroparesis. *Gut* 1987; 28: 300-5.
  76. Malfertheiner P, Stanghellini V, Galmiche JP, Jones RH. Review article: managing the dyspeptic patient-an interactive discussion. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 2:14-9.
  77. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 689-96.
  78. Sempere AP, Duarte J, Garcia F, et al. An estimate of the risk of movement disorders associated with the chronic use of clobopride. *Mov Disord* 1996; 11: 582-3.
  79. Stanghellini V, De Giorgio R, Barbara G, et al. Delayed Gastric Emptying in Functional Dyspepsia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7: 259-64.
  80. Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, Tack J. Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying. *Gut* 2005; 54: 455-60.

81. Malatesta MG, Fascetti E, Ciccaglione AF, et al. 5-HT<sub>1</sub>-receptor agonist sumatriptan modifies gastric size after 500 ml of water in dyspeptic patients and normal subjects. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2591-5.
82. Sarnelli G, Janssens J, Tack J. Effect of intranasal sumatriptan on gastric tone and sensitivity to distension. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1591-5.
83. Kuo B, Camilleri M, Burton D, et al. Effects of 5-HT<sub>3</sub> antagonism on postprandial gastric volume and symptoms in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 225-33.
84. Talley NJ, Van Zanten SV, Saez LR, et al. A dose-ranging, placebo-controlled, randomized trial of alosetron in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 525-37.
85. Read NW, Abitbol JL, Bardhan KD, Whorwell PJ, Fraitag B. Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia. *Gut* 1997; 41: 664-8.
86. Mertz H, Walsh JH, Sytnik B, Mayer EA. The effect of octreotide on human gastric compliance and sensory perception. *Neurogastroenterol Motil* 1995; 7: 175-85.
87. Kuiken SD, Lei A, Tytgat GN, Holman R, Boeckstaens GE. Effect of the low-affinity, noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on visceral perception in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1955-62.
88. Sanger GJ. Neurokinin NK<sub>1</sub> and NK<sub>3</sub> receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1303-12.
89. Otaka M, Jin M, Odashima M, et al. New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 Suppl 2: 42-6.
90. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2324-37.
91. Talley NJ, Camilleri M, Chitkara DK, et al. Effects of desipramine and escitalopram on postprandial symptoms induced by the nutrient drink test in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Digestion* 2005; 72: 97-103.
92. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 1778-85.
93. Melzer J, Rosch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1279-87.
94. Holtmann G, Adam B, Vinson B. [Evidence-based medicine and phytotherapy for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a systematic analysis of evidence for the herbal preparation Iberogast]. *Wien Med Wochenschr* 2004; 154: 528-34.
95. Liu CY, Muller MH, Glatzle J, et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 759-64.

-----

En un momento de optimismo manifesté hace algunos años, en ocasión parecida a ésta, que mi ideal último como escritor consistía en ocupar algún día en el futuro media página en el libro de lectura de una escuela primaria de mi país. Acaso esto sea el máximo de inmortalidad a que pueda aspirar un escritor. Estoy seguro de que haber sido merecedor de este Premio Príncipe de Asturias de las Letras, contribuirá en gran medida a que aquel deseo, más vanidoso de lo que parece, se convierte en realidad.

Augusto Monterroso (1921-2003)

*Del discurso de Augusto Monterroso al recibir el Premio Príncipe de Asturias de las Letras 2000.*

En: <http://www.fundacionprincipedeasturias.org/esp/04/premiados/discursos/discurso644.html>;  
consultado el 27-3-07.