

4. Fisiopatología

Dr Juan Carlos Leyton

Los mecanismos fisiopatológicos de la dispepsia funcional (DF) aún no están claramente establecidos y hoy en día se considera que se trata de una patología multifactorial.¹ Los principales mecanismos implicados señalan un solapamiento de alteraciones motoras y sensoriales del tracto gastrointestinal superior. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la DF incluyen el retraso en el vaciamiento gástrico,² deterioro de la acomodación gástrica a la comida,³⁻⁵ hipersensibilidad a la distensión gástrica,⁶ sensibilidad duodenal alterada a los lípidos y a los ácidos,^{7,8} motilidad antro-duodeno-yeyunal y ritmo eléctrico gástrico alterados,^{9,10} contractilidad fásica posprandial en el estómago proximal no suprimida y desregulación entre el sistema nervioso autonómico y el sistema nervioso central.

Aproximadamente, el 25-45% de los pacientes presentan un enlentecimiento del vaciado gástrico, el 40% tienen alterada la acomodación gástrica y la hipersensibilidad visceral se produce en alrededor de un tercio de los pacientes.¹¹⁻¹³ También se han señalado otros mecanismos implicados en su patogenia que incluyen la desregulación autonómica, ciertos polimorfismos genéticos, infecciones digestivas previas y factores psicológicos como la respuesta general al estrés.^{14,15}

Alteraciones en la función motora gastroduodenal

En pacientes con DF se observan alteraciones en la función motora gastroduodenal en entre el 20% y el 40% de los casos^{9,16} e incluyen alteraciones en la acomodación gástrica, vaciamiento gástrico alterado y anormalidades 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 dolencia. Los métodos más utilizados incluyen: estudios con baróstato (-tensotato), escintigrafía, ecografía, tomografía por emisión de positrones, resonancia magnética a tiempo real y test de saciedad.

Acomodación gástrica

La acomodación gástrica se considera muy importante en la fisiopatología de varios trastornos gastrointestinales altos, incluida la DF.⁴

Cerca del 40% de los pacientes con DF presentan alteraciones de la acomodación gástrica¹⁷ y se ha correlacionado con un subgrupo de pacientes que presentan síntomas de saciedad precoz y pérdida de peso.¹⁸

La acomodación gástrica se define como la reducción del tono gástrico y el incremento de la adaptación 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 aumento significativo de la presión intragástrica (desencadenada por activación de mecanorreceptores faríngeos y esofágicos) y una "relajación adaptativa", durante la cual el tono gástrico es modulado en respuesta a propiedades específicas de los alimentos ingeridos.^{19,20} El reflejo de acomodación es volumétrico y 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,²¹ lo que requiere la activación de neuronas nitrérgicas intrínsecas de la pared gástrica.²²

Los reflejos vagales anormales también pueden tener un papel en la alteración de la acomodación gástrica, ya que pacientes con síndrome posvagotomía presentan una alteración de la acomodación gástrica y, por otro lado, se observa una función vagal anormal en pacientes con DF.²³

La alteración de la acomodación gástrica se ha relacionado con algunos síntomas de dispepsia, particularmente con la saciedad temprana,^{4,24} pero esta relación no se ha corroborado en otros estudios.^{25,26}

Vaciamiento gástrico

El vaciamiento gástrico es una de las funciones motoras gástricas principales y requiere de una adecuada regulación. En condiciones normales, el vaciamiento gástrico consta de una fase inicial en la que los componentes sólidos permanecen en el estómago proximal, y una segunda fase en la que se desplazan al antro y se produce la trituración, generada por contracciones fásicas de gran amplitud de la musculatura antral. La finalidad de éstas es reducir las partículas sólidas a un tamaño que les permita atravesar el píloro.²⁷ Una vez que las partículas sólidas se licúan, la fase de vaciamiento se produce de 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-duodeno es central para el proceso del vaciamiento del contenido gástrico a través del píloro.

Se ha observado que el 20-50%²⁸⁻³⁰ de los pacientes con DF presentan un enlentecimiento en el tiempo de vaciamiento gástrico y algunos estudios han sugerido que este retraso se asocia a patrones sintomáticos específicos, sobre todo a sensación de plenitud posprandial y vómitos, especialmente en pacientes de sexo femenino.³¹

Sin embargo, esta asociación sintomática no se ha confirmado en otros estudios e incluso algunos señalan un aumento de la velocidad en ciertos pacientes con DF.³²

Anormalidades en las contracciones fásicas del estómago proximal

Las contracciones fásicas fúndicas inducen incrementos transitorios en la tensión de la pared gástrica, los cuales suelen ser imperceptibles. En pacientes con DF se ha observado una correlación entre estas contracciones y la aparición de síntomas dispépticos.³³

Anormalidades en el ritmo eléctrico gástrico

Estudios con electrogastrografía demostraron alteraciones en el ritmo eléctrico gástrico en más de dos terceras partes de los pacientes con DF y, como consecuencia de ello, un enlentecimiento en el vaciamiento gástrico.³

Alteraciones en la sensibilidad visceral

La alteración visceral sensorial (capacidad de percibir o no lo que está ocurriendo dentro del tubo digestivo)³⁵ es otro aspecto fisiopatológico importante, dado que este mecanismo fisiopatológico de hipersensibilidad a la distensión del estómago proximal se ha demostrado en varios estudios de pacientes con DF^{36,37} y está vinculado a síntomas como el dolor epigástrico, los eructos y la pérdida de peso.¹³

La pared intestinal contiene tres tipos de neuroreceptores: quimiorreceptores (responden a estímulos químicos y se localizan en la mucosa); mecanorreceptores (responden a estímulos de tensión o compresión y se sitúan en la capa de músculo liso), y nocirreceptores (en todas las capas, habitualmente silentes, pero que pueden ser activados por un estímulo intenso y producir dolor).³⁸

Los estudios de la distensión gástrica con baróstato (que actúa sobre los mecanorreceptores) han confirmado que los pacientes con DF 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 han demostrado que los pacientes con DF tenían un mayor grado de percepción visceral en comparación con voluntarios sanos,^{13,36} lo cual demuestra la presencia de una hiperalgesia visceral. Estas observaciones sugieren la existencia de alteraciones en el sistema nervioso central, ya sea en forma aislada, asociada a una hipersensibilidad de los aferentes viscerales (en estos últimos de forma independiente)^{13,36} o en los receptores.³⁹

Hipersensibilidad a los lípidos

Los lípidos (que actúan sobre los quimiorreceptores) producen un aumento de la sensibilidad tanto en personas sanas como en pacientes dispépticos, lo cual no se observa con la infusión de glucosa.⁴⁰ 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 intravenosa de antagonistas de los receptores CCK-A reduce los efectos sobre la percepción gastrointestinal en estudios de distensión gástrica efectuados con balón.⁴⁰

Hipersensibilidad a los ácidos

La infusión duodenal de ácido clorhídrico en pacientes dispépticos (no así en sanos) se asoció con náusea, lo que sugiere una hipersensibilidad duodenal a ácidos. Algunos pacientes tenían un aclaramiento del ácido alterado en el duodeno 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.⁴¹

Los factores patogénicos identificados más relevantes incluyen una predisposición genética,⁴² posibles infecciones con *Helicobacter pylori* u otros organismos,⁴³ inflamación,^{44,45} alteraciones hormonales y factores psicosociales.

Infecciones

Las infecciones causadas por algunos patógenos también se han vinculado como posibles causas fisiopatológicas de la DF. En la actualidad, no existen datos convincentes que demuestren que la infección por *H pylori* sea un factor patogénico de la DF, dado que su prevalencia no parece aumentar en los pacientes que la padecen. Tampoco hay unanimidad en lo que se refiere al efecto de su erradicación.

Muchos estudios y varios metaanálisis han intentado establecer una relación entre infección por *H pylori* y DF. Se ha observado que los pacientes con DF y *H pylori* que

realizaron un tratamiento de erradicación de la bacteria presentaron una leve pero estadísticamente significativa mejoría de los síntomas en el control que se les realizó al año.⁴⁶

Por otro lado, se ha reconocido la dispepsia posinfecciosa como una posible entidad clínica.²² 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 posinfeccioso.²² También se ha observado que este grupo de pacientes presenta una mayor prevalencia de síntomas como saciedad precoz, pérdida de peso, náuseas y vómitos. Además, en estos pacientes con DF posinfecciosa se describe una clara alteración en la acomodación posprandial 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 se observó dentro del siguiente año tras una gastroenteritis por *Salmonella*, lo que sugiere, una vez más, un posible origen posinfeccioso.⁴⁷

Inflamación

También se ha relacionado la patogenia de la DF con aumento de eosinófilos en la mucosa duodenal⁴⁸ y se ha comprobado que hay relación con los síntomas como plenitud posprandial y saciedad temprana. La presencia de inflamación duodenal leve podría alterar la sensibilidad y la motilidad en un subgrupo de enfermos con síndrome de estrés posprandial (SEP). Estos datos se han corroborado en nuestro ámbito en un estudio llevado a cabo en 50 pacientes con criterios de Roma III en el que se compararon las biopsias con las del grupo control. El promedio de la cuenta de eosinófilos en el antro, bulbo duodenal y segunda porción del duodeno en pacientes con DF fue significativamente mayor en el grupo de enfermos comparado con los sanos.⁴⁹

Alteraciones hormonales

Numerosas hormonas secretadas en el tracto gastrointestinal en condiciones de ayuno (motilina, somatostatina, grelina, etc.) o como respuesta a la comida (CCK, péptido YY, leptina, etc.) están implicadas en la regulación de la motilidad gástrica y en la función sensorial visceral y se ha señalado su posible implicación en esta patología.⁵⁰

Anormalidades psicosociales

Los síntomas psicológicos son más frecuentes en pacientes con DF que en pacientes con causas orgánicas de la dispepsia, como la úlcera duodenal.⁵¹ 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.⁵¹ 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 DF.⁵²

Por otro lado, factores psicosociales 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.⁵³ Se han correlacionado el estrés y la ansiedad con una modificación de la *percepción sensorial* ya que los sujetos que presentan hipersensibilidad visceral suelen mostrar niveles elevados de ansiedad, depresión, hipervigilancia y quejas somáticas multiorgánicas.

Es importante considerar una fisiopatología multifactorial individualizada en el tratamiento de los pacientes.

Dada la base patológica multifactorial y el frecuente solapamiento entre los mecanismos implicados, consideramos importante que los clínicos tengamos presente que los síntomas referidos por nuestros pacientes dispépticos pueden ser el resultado de la coexistencia de diferentes factores o disfunciones. Ello, a su vez, puede tener fuertes implicaciones clínicas, pues nos obligaría a un cambio en el enfoque terapéutico tradicional de estos enfermos. Así, sean cuales sean las alternativas terapéuticas que nos planteemos ante un paciente con DF, no deberíamos centrarnos en corregir un único mecanismo, sino que actuando sobre diversos frentes y funciones gástricas probablemente podemos impactar en la sintomatología de forma más significativa que con las "monoterapias" ensayadas hasta el momento. Se trataría, por tanto, de usar todas las manipulaciones necesarias para optimizar la función gástrica globalmente y disminuir la probabilidad de desarrollar síntomas; no obstante, esto habría que corroborarlo con estudios.

Referencias

1. Halder S, Talley NJ. Functional dyspepsia: A new Rome III paradigm. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:259-274.
2. Greydanus MP, Vassallo M, Camilleri M, Nelson DK, Hanson RB, Thomforde GM. Neurohormonal factors in functional dyspepsia: insights on pathophysiological mechanisms. *Gastroenterology* 1991;100:1311-1218.

3. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB, Williams DE, Burton DD, Hanson RB. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut* 1999;44:55-64.
4. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-1352.
5. Salet GAM, Samsom M, Roelofs JM, Henegouwenb GP, Smoutb AJPM, Akkermansa LMA. Responses to gastric distension in functional dyspepsia. *Gut* 1998;42:823-829.
6. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998;42:814-822.
7. Barbera R, Feinle C, Read NW. Nutrient-specific modulation of gastric mechanosensitivity in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995;40(8):1636-1641.
8. Samsom M, Verhagen MA, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJPM. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999;116:515-520.
9. Stanghellini V, Ghidini C, Maccarini MR, Paparo GF, Corinaldesi R, Barbara L. Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1992;33:184-190.
10. Jebbink HJ, Van Berge-Henegouwen GP, Bruijs PP, Akkermans LM, Smout AJ. Gastric myoelectric activity and gastrointestinal motility in patients with functional dyspepsia. *Eur J Clin Invest* 1995;25:429-437.
11. Quartero AO, de Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJ, Hoes AW. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a metaanalysis. *Dig Dis Sci* 1998;43:2028-2033.
12. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003;124:1220-1229.
13. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526-535.
14. Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:1082-1084.
15. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ, Riddle MS. Acute Gastroenteritis and the Risk of Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(10):1558-1563.
16. Gilja OH, Hausken T, Odegaard S, Berstad A. Three-dimensional ultrasonography of the gastric antrum in patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:847-855.
17. Kim DY, Delgado-Aros S, Camilleri M, Samsom M, Murray JA, O'Connor MK, Brinkmann BH, Stephens DA, Lighvani SS, Burton DD. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3099-3105.
18. Drossman D. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390.
19. Canon WB. The receptive relaxation of the stomach. *Am J Physiol* 1911;29:267-273.
20. Jahnberg T. Gastric adaptive relaxation. Effects of vagal activation and vagotomy. An experimental study in dogs and in men. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1977;46:1-32.
21. Villanova N, Azpiroz F, Malagelada JR. Gastrogastric reflexes regulating gastric tone and their relationship to perception. *Am J Physiol* 1997;273:G464-469.
22. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zan-decki M, Janssens J. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738-1747.
23. 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.
24. Piessevaux H, Tack J, Walrand S, Pauwels S, Geubel A. Intragastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15:447-455.
25. Hou XH, Li Q, Zhu L, Xie X, Chen JDI. Correlation of gastric liquid emptying with various thresholds of sensation in healthy controls and patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2004;49:188-195.
26. Rhee PL, Kim YH, Son HJ, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. The etiologic role of gastric hypersensitivity in functional dyspepsia in Korea. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:332-335.
27. Troncon LE, Bennett RJ, Ahluwalia NK, Thompson DG. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. *Gut* 1994;35:327-332.
28. Tack J, Bisschops R. Mechanisms underlying meal induced symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1844-1847.
29. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;110:1036-1042.
30. 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;98:783-788.
31. Talley NJ, Shuter B, McCrudden G, Jones M, Hoschl R, Piper DW. Lack of association between gastric emptying of solids and symptoms in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:625-630.
32. Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, Burton DD. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1685-1694.
33. Piessevaux H, Tack J, Wilmer A, Coulie B, Geubel A, Janssens J. Perception of changes in wall tension of the proximal stomach in humans. *Gut* 2001;49:203-208.
34. Lin Z, Eaker EY, Sarosiek I, McCallum RW. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2384-2389.
35. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Van den Elzen BD, Heisterkamp SH, Tytgat GNJ. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: Relationship with proximal stomach function. *Gastroenterology* 2001;121:1054-1063.
36. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998;42:814-822.
37. Vandenberghe J, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, Janssens J, Tack J. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? *Gut* 2005;54:914-919.
38. Mayer EA. Clinical implications of visceral hyperalgesia. *Contemp Intern Med* 1994;6:42-54.

39. Coffin B, Aspiroz F, Guarner F, Malagelada JR. Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994;107:1345-1351.
40. Fried M, Feinle C. The role of fat and cholecystokinin in functional dyspepsia. *Gut* 2002;51(Suppl 1):54-57.
41. 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:G278-284.
42. Van Lelyveld N, Linde JT, Schipper M, Samsom M. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20(7):767-773.
43. Gisbert JP, Calvet X, Gabriel R, Pajares JM. Infección por *Helicobacter pylori* y DF. Metaanálisis de la eficacia del tratamiento erradicador. *Med Clin (Barc)* 2002;118:405-409.
44. Pignataro SB, Barcia T, Campitelli EH. Mast cells in the gastric antrum, its relation with functional. A multicenter study in a South-American country. *DDW 2012*;19-22; San Diego, CA. Su1620.
45. Aggarwal K, Walker MM, Shim L, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia (FD): confirmation of a positive biomarker association for FD in an Australian cohort. Sesión de trabajos orales presentada en: *DDW 2012*; mayo 19-22; San Diego, CA. A-975.
46. Moayyedi P, Soo S, Deeks J. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002096.
47. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perello A, Vinyet J, Ibáñez A, Corderch J, Perona M. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:98-104.
48. Walker M, Aggarwal K, Shim L, Bassan M, Kalantar JS, Weltman MD, Jones M, Powell N, Talley NJ. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: Confirmation of a Positive Association in an Australian Cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(3):474-479.
49. Pignataro S, Campitelli E, Barcia T. Functional dyspepsia and duododuodenal eosinophilia: a case control study in a South American country. Sesión de trabajos libres AGA Reserch Forum presentada en *DDW 2011*; mayo 7-10; Chicago IL. 1034.
50. Sanger GJ, Lee K. Hormones of the gut-brain axis as targets for the treatment of upper gastrointestinal disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(3):241-254.
51. Wihelmsen I, Haug TT, Ursin H, Berstad A. Discriminant analysis of factors distinguishing patients with functional dyspepsia from patients with duodenal ulcer. Signification of somatization. *Dig Dis Sci* 1995;40:1105-1111.
52. Geeraerts B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Vos R, Tack J. Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans. *Gastroenterology* 2005;129:1437-1444.
53. 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;96:1340-1349.
54. Delgado-Aros S. Gastric emptying and functional dyspepsia. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29(1):34-39.