

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., Editor

DISPEPSIA FUNCIONAL

Nicholas J. Talley, M.D., and Alexander C. Ford, M.D.

N. ENGL. J. MED 2015; 373:1853-63. DOI: 10.1056/NEJMra1501505

La dispepsia es un conjunto de síntomas atribuibles a la región gastroduodenal del tracto gastrointestinal superior. La dispepsia funcional es un desorden caracterizado por recidivas y remisiones, que representan la causa más común de estos síntomas. El estándar actual para el diagnóstico de la dispepsia funcional está fundado en los criterios desarrollados por los Comités Roma III, un grupo multinacional de expertos en este campo, cuya primera convención se realizó en 1990, y que se reúne regularmente para revisar los criterios de diagnóstico de todos los desórdenes gastrointestinales funcionales.

Los criterios para el diagnóstico de dispepsia funcional establecidos por Roma III consisten en una sensación de dolor o quemadura en el epigastrio, saciedad rápida (inhabilidad para terminar una comida de tamaño normal), sensación de plenitud durante o después de una comida, o una combinación de ambos síntomas (Tabla S1 en el Apéndice Suplementario, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org).

Los síntomas pueden ser crónicos, desarrollados al menos semanalmente y durante un periodo de por lo menos 6 meses, y en ausencia de una explicación orgánica.¹ La prevalencia global de la dispepsia funcional en la comunidad de acuerdo a estas definiciones se encuentra entre el 5% y 11%.²

En aquellos que consultan a su médico, hasta un 40% pueden tener dispepsia funcional³, y esta condición afecta negativamente en la atención y productividad en el trabajo.⁴

La dispepsia funcional tiene implicancias importantes financieras para los pacientes, para las organizaciones de cuidado de la salud, y para toda la sociedad; los costos asociados con esta condición en los Estados Unidos en el 2009 estuvieron en exceso a los \$ 18 mil millones (dólares)⁵. Por lo tanto, es importante que los médicos sean capaces de reconocer la dispepsia funcional, hagan uso de los resultados de las investigaciones y puedan realizar test diagnósticos lo mejor posible, y sean capaces de recomendar un tratamiento efectivo, en orden de minimizar potenciales efectos adversos y condiciones socioeconómicas.

DIAGNOSTICO DE DISPEPSIA FUNCIONAL

La distinción de síntomas de la enfermedad entre formas orgánicas y funcionales no es fácil de diferenciar^{6,7}, así el desafío para los médicos que están evaluando a pacientes con dispepsia

consiste en discriminar entre dispepsia funcional y aquellas condiciones orgánicas del estómago o del duodeno que pueden provocar síntomas similares (Tabla 1). En muchos casos, la causa puede ser distinguida por medio de endoscopia gastrointestinal superior, un test que generalmente demuestra que menos del 10% de los pacientes con dispepsia tienen una úlcera péptica, menos del 1% tienen cáncer gastroesofágico, y más del 70% tienen dispepsia funcional⁸. La enfermedad celíaca es el desorden gastrointestinal más importante que mimetiza los síntomas antes mencionados, pero su frecuencia no está significativamente aumentada en aquellas personas que reporten dispepsia⁹. El historial de medicación que han recibido los pacientes debe ser revisado, pero la medicación no suele ser implicada en la causa de la dispepsia.¹⁰

Teniendo en cuenta que la endoscopia gastrointestinal está asociada con una relativa tasa baja de identificación de la enfermedad orgánica, no es deseable realizar el test en todos los pacientes con dispepsia. Un estudio basado en cuidados primarios demostró que el costo para detectar cáncer gastrointestinal alto entre pacientes con dispepsia fue de más de \$ 80.000 (dólares)¹¹, para lo cual provee soporte para realizar un enfoque selectivo. En aquellos pacientes con dispepsia que a su vez reportan síntomas de alarma (Tabla 2), las guías recomiendan en general realizar con urgencia una endoscopia gastrointestinal superior con el objetivo de determinar la posible existencia de cáncer gastroesofágico¹²; sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de los pacientes que están sometidos a este ensayo tiene un cáncer, lo cual indica que los síntomas de alarma tienen modesta capacidad predictiva¹³.

Aquellos pacientes con dispepsia simple sin síntomas de alarma, en quienes el diagnóstico más probable es dispepsia funcional, requieren de nuevos test diagnósticos dependientes de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*. En poblaciones para las cuales la prevalencia de infección es al menos del 10%, el test no invasivo para detectar *H. pylori*, con urea marcada carbono - 13 en aire espirado o test de antígeno en heces, puede ser recomendado¹². En la práctica, sin embargo, como es posible que los médicos no sean conscientes de la prevalencia local de *H. pylori*, es razonable el uso de uno de estos ensayos como una estrategia de primera línea, teniendo en cuenta que estos test no son invasivos ni tampoco caros.

La dispepsia funcional puede ser confundida con otras condiciones gastrointestinales cuyas causas se encuentran fuera de la región gastroduodenal, incluyendo otros desórdenes funcionales¹⁴. En los últimos 20 años, ha habido un esfuerzo por estandarizar las definiciones de dispepsia funcional, en parte para minimizar la posibilidad de superposición con otros desórdenes gastrointestinales funcionales. En su mayor parte, el éxito ha sido alcanzado por exclusión de la definición de dispepsia funcional en personas con síntomas sugestivos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), con dolor y sensación de quemadura retroesternal, regurgitación de ácido en la vía oral, o síndrome de intestino irritable, lo cual es característico de dolor abdominal inferior o disconformidad asociada con cambios en heces en forma o frecuencia¹. A pesar de este esfuerzo, en un estudio, más del 50% de los pacientes que reunían el criterio de dispepsia funcional y quienes tenían estudios de pH de 48 horas normales, el 30% de estos pacientes reportaban acidez gástrica y regurgitación como síntomas predominantes¹⁵. Mecanismos de base comunes, tales como insuficiencia del fundus gástrico o alteraciones de relajación, pueden acontecer para tales síntomas en pacientes con superposición de dispepsia funcional y acidez gástrica¹⁶. En un estudio donde se analizan

varios factores, la presencia de síntomas gastrointestinales bajos, tales como diarrea y constipación, permite aumentar la capacidad médica para discriminar entre las personas con dispepsia funcional y aquellas que no la tienen ¹⁷.

Hay también superposición entre síntomas de la dispepsia funcional y aquellos que producen gastroparesia. Más de uno a cuatro pacientes con dispepsia funcional tienen evidencia de vaciamiento gástrico retardado ¹⁸, y en un estudio el 86% de los pacientes con gastroparesia reunían los criterios para la dispepsia funcional ¹⁹, lo que sugiere que estas condiciones comparten factores fisiopatológicos similares; el grado de superposición de síntomas también significa que la capacidad de los test diagnósticos tales como escintigrafía gástrica para discriminar entre dispepsia funcional y gastroparesia es limitado ²⁰. La utilidad de la ecografía en detectar enfermedad pancreatobiliar orgánica en los pacientes con dispepsia que tienen resultados normales en la endoscopia gastrointestinal superior fue inferior al 5% en un estudio de cuidado primario ²¹.

Tabla 1. **Posibles causas subyacentes de los síntomas de la dispepsia**

Dispepsia funcional

Enfermedad de úlcera péptica y la infección con *Helicobacter pylori*

Cáncer gastroesofágico

Gastroparesia

Cálculos biliares, disfunción del esfínter de Oddi, disquinesia biliar, o cáncer de vesícula biliar

Medicamentos (por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroideos, hierro, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, metilxantinas y glucocorticoides)

Pancreatitis crónica o cáncer de páncreas.

Parásitos (por ejemplo, *Giardia lamblia*, estrongiloides y anisakis)

Carcinoma hepatocelular

Isquemia mesentérica crónica

Enfermedad de Crohn

Enfermedades infiltrantes (por ejemplo, gastroenteritis eosinofílica y sarcoidosis)

Tabla 2. Síntomas de alarma de un cáncer gastrointestinal superior subyacente

Edad > 55 años con nueva dispepsia de inicio
Evidencia de sangrado gastrointestinal abierta incluyendo melena o hematemesis
Disfagia, especialmente si es progresiva, u odinofagia
Vómitos persistentes
Pérdida de peso involuntaria
Antecedentes familiares de cáncer gástrico o esofágico.
Masa epigástrica o abdominal palpable, o adenopatía anormal.
Evidencia de anemia por deficiencia de hierro después de la prueba de sangre.

En regiones con una alta tasa de prevalencia de antecedentes de cáncer gástrico, como el sudeste de Asia, un umbral inferior de edad debe ser considerado.

CLASIFICACION DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

En los últimos 10 años, la terminología utilizada para describir la dispepsia funcional ha ido cambiando, separándose a pacientes agrupados acorde al predominante síntoma reportado en la dispepsia funcional como tipo de úlcera, tipo de reflujo, o tipo de trastornos de la motilidad, de aquellos descritos como teniendo uno o dos nuevos definidos síndromes, síndrome de dolor epigástrico y síndrome de distrés postprandial. El síndrome de dolor epigástrico consiste en dolor intermitente o sensación de quemadura en la zona epigástrica, que ocurre al menos una vez por semana, y el síndrome de distrés postprandial está marcado por la ocurrencia al menos de varias veces por semana de molesta sensación de plenitud postprandial que ocurre después de una alimentación de tamaño normal, o por sensación de saciedad, que impide que las personas puedan terminar una comida regular ¹.

Estos dos síndromes fueron propuestos porque el 80% de las personas con dispepsia reportaban que sus síntomas estaban agravados por la ingestión de una comida ²². Las definiciones estuvieron sustentadas en factores de análisis que demostraron el agrupamiento de síntomas dispépticos en tres o cuatro grupos ^{23,24}, con el síndrome de dolor epigástrico y el síndrome de distrés postprandial presente consistentemente en muchos de los diferentes estudios. Subsecuentemente, análisis transversales basados en la comunidad, mostraron buena separación entre estos dos subgrupos, apoyando este enfoque ²⁵.

Estudios en la población de referencia son menos convincentes, sin embargo, con un mayor grado de superposición evidente entre el síndrome de dolor epigástrico y el síndrome de

distrés postprandial (Fig. 1) ^{7,26}. En la clínica, la clasificación puede guiar a la terapéutica si racionalmente se asignan los pacientes en estos dos subtipos de síndromes.

CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

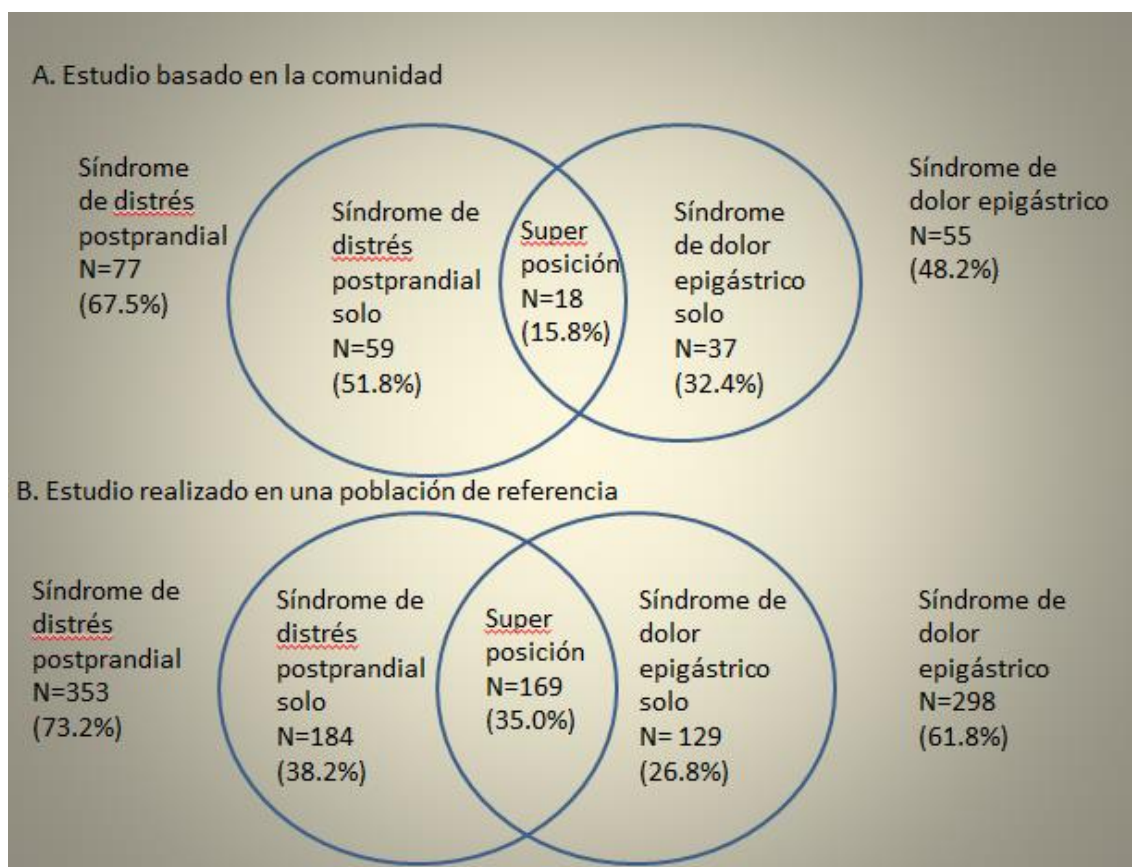


Fig. 1: Superposición entre las subcategorías de dispepsia funcional en la comunidad y basadas en poblaciones de referencia. Los diagramas de Venn muestran el grado de superposición entre los pacientes con dispepsia funcional que presentan el síndrome de distrés postprandial y los que presentan el síndrome de dolor epigástrico. Un total de 114 pacientes con dispepsia funcional fueron incluidos en un estudio basado en la comunidad (Panel A), y 482 fueron incluidos en un estudio realizado en una población de referencia (Panel B).

El distrés psicológico, particularmente la ansiedad, está asociado con dispepsia funcional y puede preceder el inicio del desorden en algunas personas ²⁷. En otros, el síntoma intestinal ocurre antes de que se inicie la ansiedad, lo cual sugiere que un desorden cerebral maneja los síntomas intestinales y que puede explicar algunos casos ²⁸. El dolor central de procesamiento puede ser anormal en personas con dispepsia funcional²⁹, aunque si es causado por perturbaciones intestinales o es un síntoma primario es incierto ³⁰. Los factores genéticos también han sido implicados en la dispepsia funcional, pero las asociaciones siguen siendo débiles.³¹

La dispepsia funcional convencionalmente ha sido atribuida a disturbios por varios factores fisiológicos gástricos, tales como lento vaciamiento gástrico, insuficiencia del fundus gástrico a relajarse después de una alimentación (desacomodación fúndica, el cual es un reflejo vagal) o hipersensibilidad gástrica con distensión del estómago.³² Algunos pacientes con dispepsia funcional no tienen estas anomalías, y cualquier vínculo con síntomas específicos es poco convincente, excepto la posibilidad para la inhabilidad de la digestión normal de una comida y la falla fúndica^{18,22}. La insuficiencia gástrica está también relacionada a relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior que ocurren en la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) y pueden, en parte, explicar la sobreexposición de la dispepsia funcional con dicho síndrome¹⁶

La hipersensibilidad duodenal al ácido o a la distensión ha sido también informada en pacientes con dispepsia funcional,³³

Las infecciones pueden causar dispepsia funcional, pero los postulados de Koch no han podido ser completados para ninguna bacteria. La ocurrencia de post infección en el síndrome de intestino irritable ha sido bien establecida; sin embargo, la gastroenteritis también puede conducir a dispepsia funcional o a combinaciones persistentes de dispepsia funcional y síntomas del síndrome de intestino irritable. *Salmonella*, *Escherichia coli* 0157, *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia* y norovirus pueden inducir también dispepsia funcional y factores de riesgo incluyendo factores genéticos y tabaco³⁴. Es posible que la dispepsia funcional pueda surgir cuando el intestino delgado proximal o el estómago se inflaman después de una infección entérica, mientras que el síndrome del intestino irritable puede surgir desde la participación del intestino delgado distal o del colon; si ambos, si el intestino delgado proximal y distal están inflamados, un síndrome superpuesto (síndrome del intestino irritable y dispepsia funcional) pueden ser probables,³⁵ sin embargo esta hipótesis necesita pruebas formales.

La inflamación duodenal ha sido observada hasta un 40% de los pacientes con dispepsia funcional, particularmente con persistente eosinofilia duodenal, que en algunos casos, con exceso de agrupamientos de eosinófilos y degranulación de eosinófilos adyacentes a los nervios.³⁶⁻³⁸ La eosinofilia duodenal ha sido relacionada con fumadores y a síntomas tempranos de saciedad y dolor; ruptura de barreras y aumento de permeabilidad duodenal han sido documentados^{36,39}. En algunos casos, mastocitos que pueden reclutar eosinófilos han sido observados en dispepsia funcional, pero la población de pacientes que fueron estudiados incluía a pacientes con dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable³⁹. Futuras evidencias relacionando inflamación intestinal a dispepsia funcional están siendo investigadas por los hallazgos del incremento de linfocitos T en el intestino delgado que resultan positivos para ambas integrinas $\alpha 4$ y $\beta 7$ y receptor 9 de quimocinas en pacientes con dispepsia funcional -este hallazgo ha sido significativamente asociado con la liberación de citocinas (incluyendo el factor de necrosis tumoral α), y una mayor severidad de síntomas, y un retrasado en el vaciamiento gástrico⁴⁰, implicando desórdenes gástricos y duodenales⁴¹. Estos hallazgos sugieren que algunos pacientes con dispepsia funcional puedan tener un mecanismo orgánico para sus síntomas. En otros, relacionados a causas infecciosas, como *H. pylori*. Sin embargo, la infección por *H. pylori* es usualmente asintomática; en un pequeño subgrupo de pacientes con dispepsia funcional la erradicación de la infección conduce a

resoluciones a largo plazo de síntomas⁴². El rol de otros componentes del sistema microbiano en la dispepsia funcional es desconocido⁴³. La dispepsia funcional es más frecuentemente un síndrome inducido por alimentos^{22,44}. Una alimentación alta en grasas, por ejemplo, puede alterar la fisiopatología gastroduodenal por medio de respuestas alteradas de hormonas intestinales⁴⁵, incluyendo aumentados niveles de colecistoquinina⁴⁶. La intolerancia alimenticia o alérgica puede jugar un rol directo en la dispepsia funcional, pero esta posibilidad ha sido muy poco estudiada⁴⁷.

En algunos pacientes con dispepsia funcional se han postulado varios modelos a fin de explicar la enfermedad, como personas genéticamente predisuestas, infecciones o respuestas alérgicas que conducen a la producción de antígenos. Alteraciones o ruptura de barreras y activación inmune con respuesta de linfocitos T Helper, en donde los eosinófilos pueden ser reclutados y degranulados. (Fig. 2)⁴⁸. En algunos pacientes estos procesos pueden conducir a lesiones tisulares y síntomas, mientras que en otros, los eosinófilos pueden ser protectores y promover la curación. Un duodeno inflamado puede ser sensible al ácido o inducir respuestas reflejas y liberación de citokinas que altera la función gastroduodenal dando síntomas relacionados con la alimentación. Si esta hipótesis es correcta entonces algunos pacientes con dispepsia funcional pueden tener una respuesta a la terapia dirigida a la activación inmune, pero esto aún no se ha establecido; sin embargo, datos preliminares en niños sugieren que montelukast, un antagonista de los receptores de leucotrienos, reduce los síntomas.⁴⁹

TRATAMIENTO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL
--

PLACEBO U OTRAS ESTRATEGIAS

La tasa de respuesta al placebo en ensayos clínicos de pacientes con dispepsia funcional es del 30% al 40%^{42,50}, pero los factores que afectan esta tasa no han sido analizados sistemáticamente. Un ensayo clínico randomizado comparando placebo con no tratamiento en pacientes con síndrome de intestino irritable⁵¹ demostró una significativa posibilidad de disminución adecuada de síntomas con placebo, pero nosotros no estamos en conocimiento de que cualquiera de los ensayos involucrados los pacientes sean similares con dispepsia funcional. También se han realizado ensayos randomizados con otras estrategias como un tratamiento en pacientes con dispepsia funcional, sin embargo este enfoque es frecuentemente utilizado por los médicos. Se debe puntualizar que cualquier estrategia derivada de investigaciones tiene que descartar inicialmente que la enfermedad orgánica sea mínima⁵².

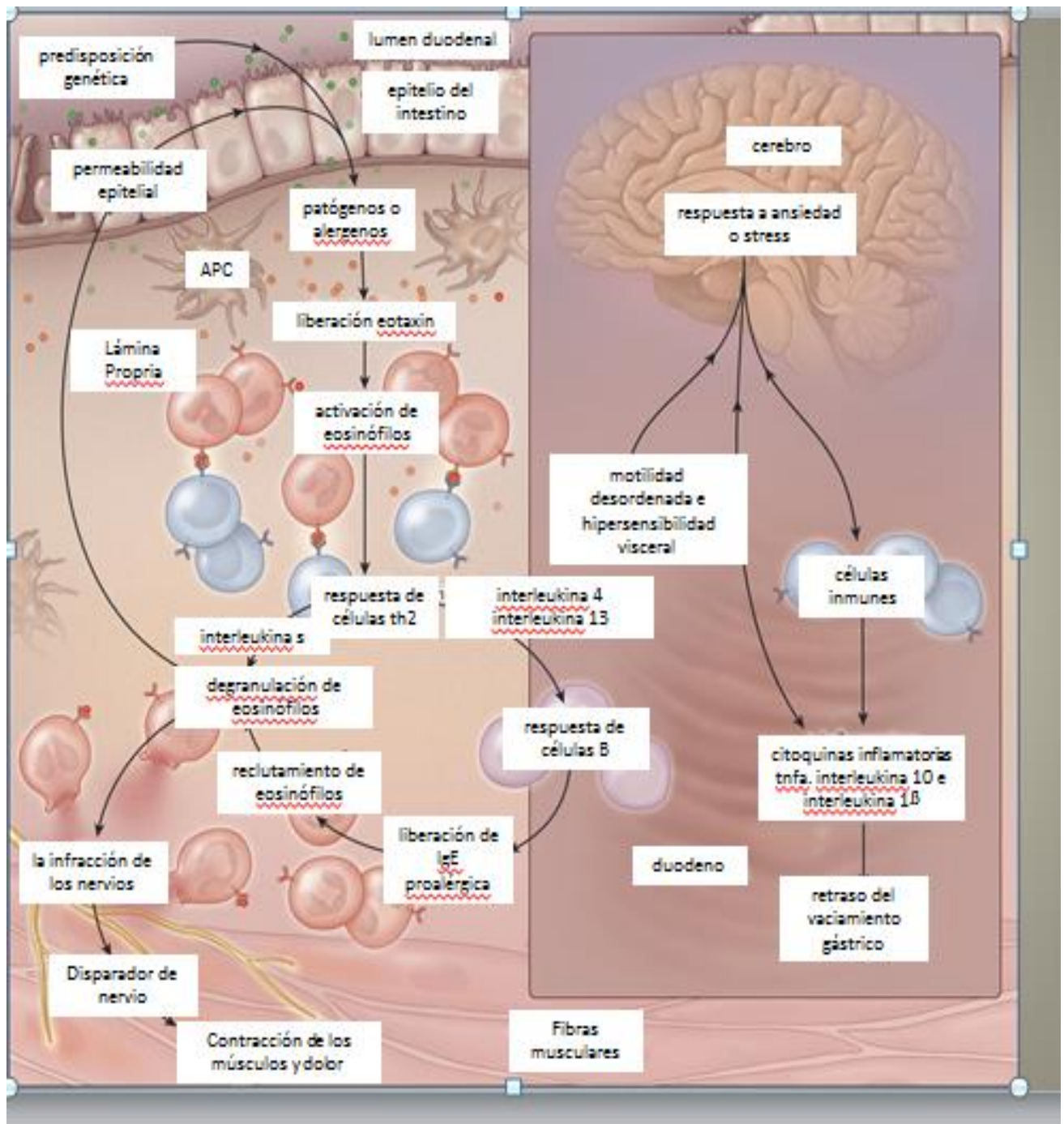


Figura 2 Un modelo de enfermedad general de la dispepsia funcional. En presencia de un antecedente de disposición genética, un tipo de linfocitos 2 Helper T (Th2)- la respuesta de las células puede ser activada en el duodeno, posiblemente por alérgenos o patógenos, que cruzan a través del epitelio intestinal. Los eosinófilos residentes y los reclutados pueden ser activados por eotaxina, que se expresa constitutivamente en la lámina propia, y actúan como antígeno, célula que presenta a los linfocitos Th2, que a su vez expresan la interleukina-5. Este proceso puede conducir a la degranulación de eosinófilos que afecta a las fibras nerviosas, que pueden luego disparar, induciendo la contracción muscular o dolor. La retroalimentación duodenal hacia el estómago por medio de la interleukina-4 y la interleukina-13, también expresado por las células Th2, puede promover cambios en inmunoglobulinas expresando anticuerpos IgE proalérgicos por medio de células B, la promoción de reclutamiento de eosinófilos y la degranulación con permeabilidad epitelial aumentada. Las citoquinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF - alfa), interleukina 10 y interleukina-1 beta pueden entonces ser liberadas en la sangre y promover un cuadro de ansiedad o respuesta al stress, lo cual puede conducir a hipersensibilidad visceral y desórdenes de la motilidad en el estómago y el duodeno. Las células T intestinales también pueden aumentar en número y producir un exceso inflamatorio, citoquinas que podrían entonces retardar el vaciamiento gástrico. APC representa célula presentadora de antígeno.

TERAPIA DE ERRADICACION DEL H. PYLORI

Alrededor del 5% de los casos de dispepsia en la comunidad son atribuibles a la infección con *H. pylori*⁵³, la terapia con el fin de erradicar los síntomas de la dispepsia funcional ha dado resultados modestos. Un meta-análisis de 17 ensayos randomizados involucrando 3566 pacientes, el riesgo relativo de síntomas persistentes fue 0,90 (95 % intervalo de confianza [IC]: 0,86 a 0,94), con un número necesario a tratar de 15⁴². Sin embargo, el modelo económico en los que se basaron estos datos sugiere que la terapia de erradicación es una estrategia costo efectiva para el manejo de la dispepsia funcional⁵⁴. Evidencias acumuladas a favor de que la terapia sea beneficiosa⁵⁵. Un ensayo analizando el efecto de la terapia de erradicación acorde a los síntomas individuales reportados por el paciente⁵⁶ demostró un significativo efecto sobre ardor y dolor epigástrico, pero no sobre los síntomas tempranos de saciedad o de llenado postprandial. Estos datos sugieren que la terapia de erradicación es beneficiosa y puede ser más pronunciada en pacientes con síndrome de dolor epigástrico más que en otros.

TERAPIA DE SUPRESION ACIDA

A pesar de la evidencia de un alterado clearance de ácido gástrico a nivel duodenal, se observa una hipersensibilidad duodenal a sustancias ácidas gástricas en pacientes con dispepsia funcional³³; los medicamentos supresores de la acidez tales como inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas de receptores de histamina H₂ su eficacia resultó modesta. Un meta-análisis Cochrane de 10 ensayos randomizados de IBP, incluyendo 3347 pacientes, demostró un riesgo relativo de persistencia de síntomas de 0,87 (IC del 95 %, 0,80 a 0,96) y un número necesario a tratar de 10⁵⁰. Para antagonistas de receptores de histamina H₂, el efecto fue más pronunciado que con IBP (riesgo relativo: 0,77; IC del 95 %, 0,65 a 0,92; número necesario a tratar, 7) pero la calidad de los ensayos fue baja. La mayoría de estos ensayos fue completada antes de la clasificación Roma III de dispepsia funcional, y los análisis de subgrupos, fueron realizados de acuerdo a los síntomas predominantes reportados por los pacientes más que en relación a si los pacientes tenían el síndrome de dolor epigástrico o síndrome de distrés postprandial. El meta-análisis demostró que los IBP eran efectivos en pacientes que reportaban dispepsia funcional o reflujo, pero no en pacientes con dispepsia funcional del tipo de trastornos de la motilidad¹². Sin embargo, un ensayo reciente llevado a cabo en Japón, confirmó la eficacia del IBP rabeprazol en pacientes con dispepsia funcional, no demostrando ninguna diferencia en el efecto del tratamiento considerando si el paciente reunía los criterios para el síndrome de dolor epigástrico o el síndrome de distrés postprandial⁵⁷. Un ensayo de supresión ácida visto como una estrategia conveniente en muchos pacientes con dispepsia funcional, particularmente en aquellos que han resultado negativos para el test de *H. pylori* o en aquellos con resultados positivos en el test de *H. pylori* en quienes la terapia de erradicación no ha mejorado los síntomas. Antiácidos, bismuto, y sucralfato no son eficaces en la dispepsia funcional¹².

AGENTES PROQUINÉTICOS

Una proporción importante de pacientes con dispepsia funcional tienen anormalidades de la motilidad gástrica y en la acomodación del fundus (gástrico)⁵⁸. Agentes proquinéticos,

incluyendo cisapride, domperidona e itopride, todos ellos han sido estudiados en la dispepsia funcional y han demostrado ser más efectivos que el placebo en un meta-análisis de 24 ensayos randomizados ⁵⁰. El cisapride fue suprimido debido a su mayor riesgo de efectos adversos cardíacos, incluyendo la muerte súbita debido a un intervalo QT prolongado, e itoprida no fue más efectiva que el placebo en dos grandes ensayos publicados después de este meta-análisis ⁵⁹. La metoclopramida no es recomendada rutinariamente porque su eficacia es incierta y porque posee efectos adversos (incluyendo disquinesia tardiva irreversible), y la prescripción de domperidona en los Estados Unidos requiere de una aplicación como nuevo fármaco de investigación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU (FDA) ⁶⁰.

Parcialmente como un resultado del fracaso de eficacia de estos medicamentos, nuevos agentes se han desarrollado y analizado en los últimos años. Acotiamida es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que acelera el vaciamiento gástrico y mejora la acomodación gástrica ⁶¹. En un ensayo doble ciego, controlado contra placebo incluyendo 897 pacientes con dispepsia funcional en Japón, el mejoramiento de síntomas fue de 52 % en aquellos recibiendo terapia activa, comparado con el 35 % de aquellos recibiendo placebo ($p < 0,001$) ⁶². Donde el efecto de acotiamida sobre los síntomas dispépticos individuales fue estudiado, se identificaron mejoras significativas en plenitud postprandial, distensión abdominal superior, y saciedad temprana, pero no en dolor abdominal superior o malestar. El medicamento ha sido ahora aprobado para el tratamiento del síndrome de distrés postprandial en Japón, y ensayos de fase III se están realizando en las poblaciones de Occidente.

Medicamentos tales como buspirona y tandospirona, las cuales actúan sobre los receptores de 5 -hidroxitriptamina 1_A , conducen a la relajación del fundus gástrico, y han sido también analizados en la dispepsia funcional. Un ensayo cruzado randomizado de buspirona en 17 pacientes con dispepsia funcional demostró que el medicamento era efectivo en relajar el fundus gástrico y reducir la hinchazón y plenitud postprandial ⁶³. En un estudio doble ciego, controlado contra placebo incluyendo 144 pacientes, la tasa de respuesta después de 4 semanas de tratamiento con tandospirona fue del 31,5% comparado con el 12,7 % con placebo ($P = 0,002$) ⁶⁴.

ANTIDEPRESIVOS

Debido al rol potencial del eje cerebro-intestino y de los procesos de dolor central anormal en la dispepsia funcional ^{29,30}, los antidepresivos han sido sugeridos como segunda línea o tercera línea de tratamiento durante muchos años, pero es sólo en la última década que su eficacia ha sido analizada en forma importante con diseños de ensayos clínicos rigurosos. Un ensayo de venlafaxina en 160 pacientes con dispepsia funcional demostró no tener beneficios después de 8 semanas de tratamiento (37% de los pacientes estaban libres de síntomas con venlafaxina, comparados con el 39% con placebo) ⁶⁵. En un ensayo controlado contra placebo de sertralina en 193 pacientes en China, 28% de los pacientes randomizados y asignados al medicamento activo tuvieron una completa supresión de sus síntomas, en comparación con el 28% de los asignados a placebo ⁶⁶. La mirtazapina también ha sido analizada en 34 pacientes con dispepsia funcional y pérdida de peso ⁶⁷; se observó un significativo mejoramiento en la saciedad temprana y calidad de vida a las 8 semanas en los pacientes asignados a mirtazapina,

comparados con aquellos asignados a placebo. Más recientemente, en un gran ensayo multicéntrico en Norteamérica, 292 pacientes con dispepsia funcional fueron asignados a amitriptilina, escitalopram, o placebo ⁶⁸. La tasa de respuesta después de 10 semanas fue del 53% con amitriptilina, 38% con escitalopram, y 40% con placebo ($P = 0,05$ para las tres ramas comparativas). Tomados en conjunto, estos datos sugieren que los antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, podrían ser preferidos sobre los inhibidores de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina para el tratamiento de la dispepsia funcional.

TERAPIA PSICOLOGICA

El uso de la terapia psicológica en la dispepsia funcional es un área que se mantiene bajo estudio. Una revisión Cochrane publicada hace 10 años identificó sólo cuatro estudios y destacó la necesidad de más investigaciones para soporte de este tema ⁶⁹. Pocos estudios han sido publicados desde esta revisión, sin embargo un ensayo reciente con 158 pacientes con dispepsia funcional en España con asignación randomizada de los participantes que recibían tratamiento de medicación convencional o tratamiento médico convencional más psicoterapia ⁷⁰. Hubo un significativo mejoramiento en la calidad de vida y score de síntomas relacionados a la dispepsia a las 10 semanas con psicoterapia, y estos efectos persistieron por un período largo como de 6 meses después de finalizado el tratamiento. Sin embargo, estos datos deben considerarse como preliminares.

Muchos estudios deben requerir antes de ser colocados en el tratamiento de terapia psicológica el conocimiento de la dispepsia funcional. Es decir, tales tratamientos podrían ser considerados para pacientes que no hayan mejorado en sus síntomas con las terapéuticas médicas convencionales, particularmente en aquellos con coexistencia de alteraciones en el carácter.

TERAPIA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA

Dada la eficacia limitada de la mayoría de las terapéuticas médicas convencionales, no es sorprendente que más de 50% de pacientes con dispepsia funcional busquen otras formas de tratamiento ⁷¹; con la esperanza de mejorar sus síntomas y calidad de vida en un estudio alrededor del 50% de los pacientes estaban dispuestos a aceptar un 12,7% de riesgo de muerte súbita con un medicamento que ofreciera un 99% de chance de curar ⁷². Sin embargo, las evidencias de eficacia de acupuntura, homeopatía o probiótica en la dispepsia funcional han fracasado.

Algunos pacientes pueden encontrar beneficios en suplementos herbarios tales como Iberogast, un producto de combinación de nueve hierbas (también conocido como STW5) ⁷³, y el STW5 ha sido capaz de producir relajación del fundus gástrico ⁷⁴. Capsaicina, un componente de la pimienta roja, fue superior al placebo en términos de reducción de síntomas en un pequeño ensayo ⁷⁵, pero más estudios deben ser necesarios para extraer conclusiones definitivas. Los desórdenes del sueño son más comunes en pacientes con dispepsia funcional que en los controles sin dispepsia funcional, y esto parece ser correlacionado con la severidad de síntomas ⁷⁶ pero estudios de intervención no han sido realizados.

MANEJO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

A todos los pacientes con dispepsia funcional se les debería ofrecer un diagnóstico positivo después de investigaciones puntuales, asegurando que los desórdenes no afectarían negativamente la sobrevida⁷⁷, con una explicación del probable origen de los síntomas. Es importante prestarle atención a la reducción del estrés y la ansiedad, y un asesoramiento dietético debe ser proporcionado (por ejemplo comidas bajas en grasa, ingestión de pequeñas cantidades y regulares, y evitar los alimentos que precipitan síntomas, en lo posible). Sin embargo, no hay evidencias que soporten el análisis de todos los pacientes con dispepsia funcional por ansiedad o por tratamiento en aquellos que se presentan con un ansiolítico. Un algoritmo de tratamiento se presenta en la Figura 3.

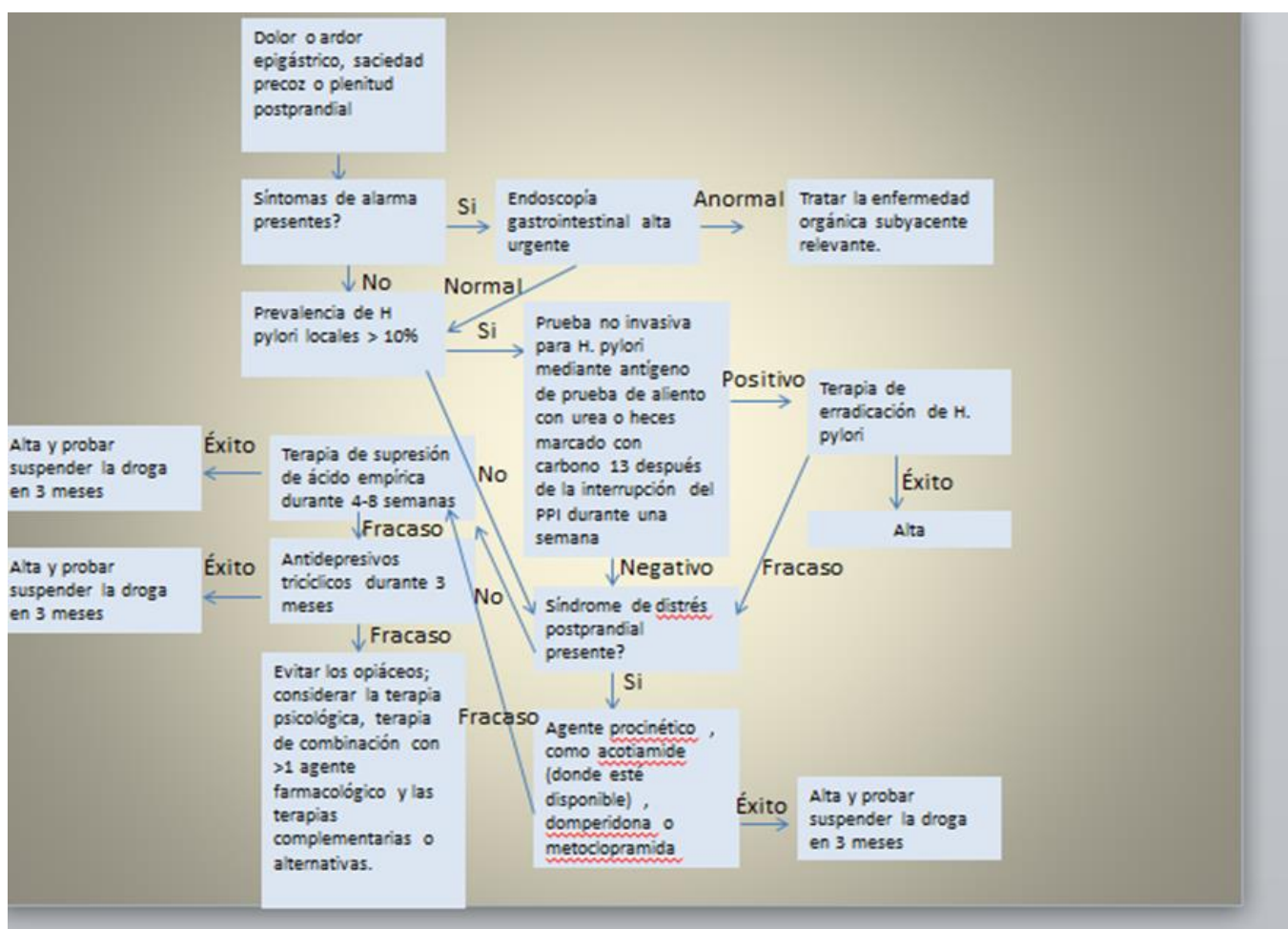


Figura 3. Algoritmo de tratamiento recomendado para los pacientes con un diagnóstico provisional de dispepsia funcional.

Este algoritmo de tratamiento puede ser aplicado en pacientes que se presentan con dolor epigástrico o ardor, saciedad temprana, o plenitud postprandial. En el caso de fracaso del tratamiento, el médico debe reevaluar y reconsiderar el diagnóstico en cada paso a través de nuevas investigaciones, como la endoscopia digestiva alta si el procedimiento no se ha realizado dentro de los últimos 5 años; ecografía del abdomen, particularmente si el paciente tiene episodios severos intermitentes de dolor; pruebas serológicas para la enfermedad celíaca; y gammagrafía gástrica o carbono 13 marcado con (*platensis* *Arthrospira*) prueba de aliento octanoico o espirulina para evaluar el vaciamiento gástrico si los síntomas son graves o resistentes a tratamiento o si el paciente tiene vómitos y pérdida importante de peso. No hay datos de los ensayos aleatorios para apoyar el uso de metoclopramida para tratar a pacientes con el síndrome de distrés postprandial; sugerimos comenzar con el fármaco a una dosis baja, debido a la posibilidad de efectos tóxicos cardíacos y neurológicos. PPI denota inhibidores de la bomba de protones.

MANEJO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL REFRACTARIA

En los pacientes cuyos síntomas no responden a la terapia médica estándar, el tratamiento es empírico. En nuestra experiencia, antagonistas de los receptores de histamina H₂ pueden ayudar aún si los IBP han fallado. La combinación de la supresión ácida con un agente proquinético parece beneficiar a algún que otro paciente. La combinación de terapia medicamentosa con tratamiento psicológico es promisorio ⁷⁰.

Si el dolor es el síntoma predominante a pesar de estas estrategias, el médico debería considerar otras opciones, sin embargo éstas son empíricas y no basadas en evidencia ⁷⁸. Otros enfoques que pueden ser de mucha ayuda incluyen ajuste de dosis de un antidepresivo tricíclico a un nivel antidepresivo completo, prescribiendo un medicamento antipsicótico tal como levosulpirida ⁷⁹, o agregando un ansiolítico (por ejemplo, buspirona) a un antidepresivo tricíclico. La combinación de un antidepresivo con pregabalina o gabapentina es también otra opción que es indicada para aliviar el dolor. Los opioides no tienen un rol terapéutico en el tratamiento de la dispepsia funcional y deberían ser evitados por el riesgo de dependencia, el frecuente fracaso de la analgesia, y la posibilidad del síndrome de intestino narcótico ⁸⁰.

EL PRONÓSTICO EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL

En muchos pacientes con dispepsia funcional la historia natural es crónica y fluctuante, con períodos de tiempo donde el paciente está asintomático seguido por episodios de recaída de los síntomas. Datos de estudios poblacionales sugieren que, durante extensivos períodos de seguimiento, aproximadamente 15 a 20% de la población con dispepsia funcional tienen síntomas persistentes y 50% tienen resolución de síntomas; en el restante 30 a 35% de los pacientes los síntomas podrían fluctuar y reunir el criterio de otro desorden gastrointestinal funcional ⁸¹. A pesar de la naturaleza crónica de la dispepsia funcional, no hay evidencia que sugiera que la misma está asociada con la disminución de la supervivencia ⁷⁷.

El Doctor Talley ha reportado recibir soporte económico de conferencias de la fundación Rome (Rome Foundation) y de la industria farmacéutica Takeda. También ha recibido soporte como consultor de Yuhan, Adelphi values, Prometheus Medical, Abbott Laboratoires, Forrest Laboratoires (now Actavis), Furiex, Synergy Pharmaceuticals, Focus Communication, Anzeria Pharmaceutical) sirviendo como consultante no pago a GI Therapies, recibiendo atención honoraria para Janssen, Danone, HI Care, realizando estudios sobre medicamentos para Forrest Laboratories, recibiendo un subsidio de Rome Foundation, Ironwood Pharmaceutical, Prometheus Medical, Janssen Gilag, Takeda Pharmaceutical, Abbott Laboratoires, Data Pharm, Pfizer and Salix Pharmaceutical. La concesión de Bowel Disease Questionnaire and Mayo Dysphagia Questionnaire to the Mayo Clinic, and soportes para patentes (U.S 12735358.9-1405/2710383) realizados en los trabajos de paneles de biomarcadores para el síndrome de intestino irritable. No hay otros conflictos potenciales de interés relevantes en este artículo reportados. Formularios de divulgación provistos por los autores están disponibles en el texto completo de este artículo en NEJM.org.

Nosotros agradecemos al Dr. Paul G. Shekelle, director del Southern California Evidence-Based Practice Center, RAND, por una revisión informal de una primera versión de este manuscrito; Dr Marjorie M. Walker, University of New Castle, Australia, por la asistencia con las preparaciones de los cuadros en una primera versión de este manuscrito, y en la parte suplementaria, y al Doctor Gerard Holtmann, University of Queensland, Australia, Drs. Marjorie M. Walker and Simon Keelly, University of New Castle, and Dr. Nick Powell, King's College London, por su revisión crítica y una primera versión de la figura 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-79.

2. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a metaanalysis. *Gut* 2015; 64: 1049-57.
3. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Cook MB, Axon ATR, Moayyedi P. Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 957-65
4. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, et al. Influence of organic and functional dyspepsia on work productivity: the HEROES-DIP study. *Value Health* 2011; 14: Supp 1: S126-S129.
5. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 170-7.
6. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. *Gastroenterology* 2014; 146: 932-40.
7. Fang YJ, Liou JM, Chen CC, et al. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut* 2015; 64: 1517-28.
8. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 830-7.
9. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Metaanalysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 28-36.
10. Hallas J, Bytzer P. Screening for drug related dyspepsia: an analysis of prescription symmetry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 27-32.
11. Vakil N, Talley NJ, van Zanten SV, et al. Cost of detecting malignant lesions by endoscopy in 2741 primary care dyspeptic patients without alarm symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 756-61.
12. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1756-80.
13. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology* 2006; 131: 390- 401.
14. Pleyer C, Bittner H, Locke GR III, et al. Overdiagnosis of gastro-esophageal reflux disease and underdiagnosis of functional dyspepsia in a USA community. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1163-71.
15. Vakil N, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 767-74.
16. Pauwels A, Altan E, Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 581-8.
17. Matsuzaki J, Suzuki H, Asakura K, et al. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24(4): 325- e164.
18. 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.

19. 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: 101-15.
20. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia *Gut* 2014; 63: 1972-8.
21. Heikkinen M, Räsänen H, Färkkilä M. Clinical value of ultrasound in the evaluation of dyspepsia in primary health care. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 980-4.
22. Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut* 2008; 57: 1495-503.
23. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 378-88.
24. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 543-52.
25. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1302-11.
26. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Meineche-Schmidt V, Veldhuyzen-van Zanten SJ, de Wit NJ, Jansen JB. Functional dyspepsia: not all roads seem to lead to Rome. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 118-22.
27. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety is linked to the onset of dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study. *Gastroenterology* 2015; 148: 928-37.
28. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012; 61: 1284-90.
29. Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, et al. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007; 132: 1684-93.
30. Wilder-Smith CH, Li X, Shen L, Cao Y, Ho KY, Wong RK. Dysfunctional endogenous pain modulation in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 489-98.
31. Oshima T, Toyoshima F, Nakajima S, Fukui H, Watari J, Miwa H. Genetic factors for functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: Suppl 3: 83-7.
32. Carbone F, Tack J. Gastroduodenal mechanisms underlying functional gastric disorders. *Dig Dis* 2014; 32: 222-9.
33. 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.
34. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis of postinfectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 177-88.
35. Spiller R. Postinfectious functional dyspepsia and postinfectious irritable bowel syndrome: different symptoms but similar risk factors. *Gastroenterology* 2010; 138: 1660-3.

36. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety In functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 474-9.
37. Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, et al. Migration of eosinophils and CCR2-/ CD6 double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1835-42.
38. Talley NJ, Walker MM, Aro P, et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic populationbased case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1175-83.
39. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014; 63: 262-71.
40. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1089-98.
41. Azpiroz F, Feinle-Bisset C, Grundy D, Tack J. Gastric sensitivity and reflexes: basic mechanisms underlying clinical problems. *J Gastroenterol* 2014; 49: 206-18.
42. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for nonulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD002096 [Withdrawn: Cochrane Database Syst Rev 2011 February 16].
43. Walker MM, Talley NJ. Review article: bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract — beyond the era of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 767-79.
44. Farré R, Vanheel H, Vanuytsel T, et al. In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distention correlates with meal-related symptom severity. *Gastroenterology* 2013; 145: 566-73.
45. Bharucha AE, Camilleri M, Burton DD, et al. Increased nutrient sensitivity an plasma concentrations of enteral hormones during duodenal nutrient infusion in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1910-20
46. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary lipids and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 737-47
47. Zuo XL, Li YQ, Li WJ, et al. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 823-30.
48. Walker MM, Powell N, Talley NJ. Atopy and the gastrointestinal tract — a review of a common association in unexplained gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 289-99.
49. Friesen CA, Schurman JV, Colombo JM, Abdel-Rahman SM. Eosinophils and mast cells as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4: 86-96.
50. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD001960.
51. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2010; 5(12): e15591.

52. van Kerkhoven LA, van Rossum LG, van Oijen MG, Tan AC, Laheij RJ, Jansen JB. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy* 2006; 38: 879-85.
53. Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, et al. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1448-55.
54. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000; 321: 659-64.
55. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1929-36.
56. Lan L, Yu J, Chen YL, et al. Symptombased tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3242-7.
57. Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 729-40.
58. 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.
59. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57: 740-6.
60. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18-37.
61. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 540-5.
62. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut* 2012; 61: 821-8.
63. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1239-45.
64. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, et al. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist tansospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2779-87.
65. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 746-52.
66. Tan VP, Cheung TK, Wong WM, Pang R, Wong BC. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6127-33.
67. Ly HG, Carbone F, Holvoet L, et al. Mirtazapine improves early satiation, nutrient

intake, weight recovery and quality of life in functional dyspepsia with weight loss: a double-blind, randomized, placebocontrolled pilot study. *Gastroenterology* 2013; 144: S37.

68. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multi-center, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2015; 149: 340-9.

69. Soo S, Moayyedi P, Deeks JJ, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD002301.

70. Orive M, Barrio I, Orive VM, et al. A randomized controlled trial of a 10-week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res* 2015; 78: 563-8.

71. Lahner E, Bellentani S, Bastiani RD, et al. A survey of pharmacological and nonpharmacological treatment of functional gastrointestinal disorders. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 385-93.

72. Lacy BE, Yu J, Crowell MD. Medication risk-taking behavior in functional dyspepsia patients. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e69.

73. von Arnim U, Peitz U, Vinson B, Gundermann KJ, Malfertheiner P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1268-75.

74. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A, et al. Effects of iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1276-83.

75. Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, Miglioli M. The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1075-82.

76. Lacy BE, Everhart K, Crowell MD. Functional dyspepsia is associated with sleep disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 410-4.

77. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon ATR, Moayyedi P. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 912-21.

78. Törnblom H, Drossman DA. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 455-67.

79. Arienti V, Corazza GR, Sorge M, et al. The effects of levosulpiride on gastric and gall-bladder emptying in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 631-8.

80. Drossman D, Szigethy E. The narcotic bowel syndrome: a recent update. *Am J Gastroenterol* 2014; 2: 22-30.

81. Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, Bjornsson E, Thjodleifsson B. Natural history of functional gastrointestinal disorders: comparison of two longitudinal population-based studies. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 211-7.