



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Revisión sistemática de la literatura sobre Tratamiento de la neuropatía gastrointestinal autonómica diabética

Samuel Carmona Cortés

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Especialización en Medicina Interna
Bogotá D.C., Colombia
2012

Revisión sistemática de la literatura sobre Tratamiento de la neuropatía gastrointestinal autonómica diabética

**Samuel Carmona Cortés
Código: 05598430**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Médico especialista en medicina Interna

Director (a):

Doctor Jaime Arturo Hernández Ruiz. . Profesor Titular del Departamento de medicina
Interna
Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Especialización en Medicina Interna
Bogotá D.C., Colombia
2012

A mis padres, Hermanas y a mi pequeña.

Agradecimientos

El autor expresa su agradecimiento al Doctor Jaime Arturo Hernández Ruiz, Médico Internista, Profesor Titular del Departamento de medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, por dirigir el presente trabajo, por sus correcciones y aportes.

Resumen

Objetivo: Conocer en pacientes adultos (mayores de 18 años), con neuropatía gastrointestinal autonómica, cual es la evidencia de la eficacia del tratamiento farmacológico disponible en la actualidad.

Diseño: Revisión sistemática de la literatura

Fuentes de información: MEDLINE, embase, Cochrane, LILACS

Selección de estudios: Estudios controlados, aleatorizados, sobre tratamiento en humanos mayores de 18 años, que tuvieran como objetivo primario la evaluación de la mejoría objetiva y/o subjetiva de los síntomas de gastroenteropatía diabética.

Criterios de exclusión: Estudios con idiomas diferentes a inglés, español, francés y portugués; cuya escala de Jadad fuera inferior a 3

Resultados: De 5109 posibles estudios en las distintas bases se seleccionaron por título y abstract 39 estudios de los cuales reunieron criterios solamente 16, con los siguientes medicamentos: Metoclopramida n=3, Cisapride n= 3, Mitemcinal n=2, Motilina n=2, Clonidina n=1; Domperidona n= 1, Eritromicina n=1, Grelina n=4

Conclusiones:

A pesar de que la gastroenteropatía diabética es una patología relativamente común y los tratamientos farmacológicos de la misma han sido múltiples, no se cuenta con un suficiente número de estudios de la mejor calidad que evalúen la eficacia, seguridad, tolerabilidad de los medicamentos empleados hasta el momento; quizá los únicos medicamentos que tienen estudios que evalúan todas estas posibilidades son Mitemcinal, domperidona y entre los medicamentos más recientes el TZP- 101 que muestra mejoría significativa en las escalas de evaluación de síntomas.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Gastroparesia, Neuropatía diabética, revisión, estudios controlados aleatorizados, terapia farmacológica.

Abstract

Objective: To determine in adult patients (aged 18 years), with gastrointestinal autonomic neuropathy, which is evidence of the effectiveness of drug treatment available today.

Design: Systematic review of the literature

Data sources: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, LILACS

Selection of studies: randomized controlled on treatment in humans over 18 years, which had as its primary objective the improvement assessment objective and / or subjective symptoms of diabetic gastroenteropathy.

Exclusion criteria: Studies with languages other than English, Spanish, French and Portuguese, whose Jadad scale is less than 3.

Results: Of 5109 potential studies in the various databases were selected by title and abstract 39 studies of which only 16 met criteria, with the following medications: Metoclopramide n = 3, Cisapride n = 3, Mitemcinal n = 1, Motilin n = 2, Clonidine n = 1, Domperidone n = 1, Erythromycin n = 1, Ghrelin n = 4.

Conclusions. Although the diabetic gastroenteropathy is a relatively common condition, and that the drug treatments have been multiple, there is not a sufficient number of the best quality studies evaluating the efficacy, safety, tolerability, drug used so far, perhaps the only drugs that have a study that evaluated all these possibilities are domperidone and newer drugs among the TZP-101 showing significant improvement in symptom rating scales, other studies have only medicines evaluate individual components and most evaluated only the impact on gastric emptying without evaluating the clinical impact, so you must develop more studies.

Keywords: Diabetes Mellitus, Gastroparesis, Diabetic Neuropathies, review, Randomized Controlled Trial, drug therapy.

Contenido

	Pág.
Resumen	XIII
Abstract	IX
Lista de abreviaturas	XI
Introducción	1
1. Justificación	3
2. Objetivos	5
2.1 Objetivo General	5
2.2. Objetivos específicos	5
3. Marco Teórico	7
3.1 Patogénesis de gastroenteropatía autonómica diabética	7
3.2 Epidemiología de gastroenteropatía autonómica diabética	7
3.3 Manifestaciones clínicas	8
3.4 Aproximación a la disfunción gastrointestinal autonómica	10
4. Materiales y Métodos	13
4.1 Criterios de Inclusión	13
4.2 Criterios de exclusión	13
4.3 Identificación y recolección de la Información	13
5. Resultados	15
5.1 Metoclopramida	16
5.2 Cisaprida	17
5.3 Mitemcinal	18
5.4 Motilina	18
5.5 Clonidina	19
5.6 Domperidona	19
5.7 Eritromicina	20
5.8 Grelina	20
6. Conclusiones	23
8. Limitaciones	24
A. Anexo: Tabla resumen estudios	25
Bibliografía	31

Lista abreviaturas

Abreviatura Término

<i>GCSI</i>	Gastroparesis Cardinal Symptom Index
<i>NAD</i>	Neuropatía autonómica diabética
<i>NR</i>	No registrado en el artículo
<i>HBA1C</i>	Hemoglobina glicosilada

Introducción

La neuropatía, es un trastorno debilitante sorprendentemente común y complejo. Su prevalencia es mayor del 2% en la población general y lo padecen 15% de las personas mayores de 40 años. La causa más común de neuropatía es la Diabetes Mellitus. De hecho, la prevalencia de la neuropatía en pacientes con diabetes es de aproximadamente un 30% y hasta el 50% de los diabéticos desarrollará una neuropatía en el curso de su enfermedad. La diabetes puede dañar el sistema nervioso periférico de diversas maneras, pero la presentación más común es la polineuropatía distal simétrica. Otros patrones de lesión incluyen la neuropatía de pequeñas-fibras, radiculoplexopatía, y la neuropatía autonómica (1). La polineuropatía distal simétrica es el subtipo mejor estudiado y existen múltiples revisiones sistemáticas sobre su manejo; sin embargo, la neuropatía diabética autonómica (NDA) aunque menos reconocida y entendida, tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de las personas con diabetes. La NDA puede afectar múltiples órganos con diversas presentaciones clínicas, siendo el compromiso del sistema gastrointestinal el objetivo de la presente revisión.

1. Justificación

La diabetes Mellitus es una enfermedad que afecta múltiples órganos y sistemas, es por ello que en la práctica habitual nos encontramos con pacientes que manifiestan síntomas gastrointestinales diversos, sin embargo en raras ocasiones se intenta aproximarse al diagnóstico correcto y más aún el conocimiento que poseemos los médicos con respecto a su tratamiento es escaso, en parte debido a que el manejo farmacológico hasta el momento no parece ser completamente eficaz en el control de la gastroenteropatía diabética y a que existen pocas alternativas de tratamiento, con resultados no muy alentadores, por lo que se deja de lado y se centra el manejo en el control de la glucemia que aunque es crucial no debe ser el único enfoque de estos pacientes.

Es por ello que se propone en esta revisión conocer cuál es la evidencia de la eficacia del manejo farmacológico con base en estudios controlados aleatorizados para los diferentes fármacos empleados en dicha patología.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Conocer en pacientes adultos (mayores de 18 años), con neuropatía gastrointestinal autonómica, cual es la evidencia de la eficacia del tratamiento farmacológico disponible en la actualidad.

2.2 Objetivos específicos

- Conocer cuales medicamentos se disponen en la actualidad para el tratamiento de la neuropatía gastrointestinal autonómica.
- Determinar de los medicamentos encontrados cuales tienen artículos de adecuada calidad que evalúen impacto clínico (por laboratorio o por valoración según escalas)
- Describir las características de los estudios encontrados considerando número de participantes, promedio de edad de los participantes, niveles de hemoglobina glicosilada y resultados
- Contribuir al conocimiento médico para la elección del tratamiento en el manejo de los pacientes gastroenteropatía diabética autonómica
- Servir de incentivo para el desarrollo de estudios adecuados con los medicamentos que no posean evidencia adecuada al respecto

3. Marco teórico

3.1 Patogénesis de gastroenteropatía autonómica diabética

La patogénesis de la neuropatía autonómica gastrointestinal es multifacética. Los mecanismos patogénicos principales de disfunción del tracto gastrointestinal superior e inferior incluyen anormalidades de la función motora, hipersensibilidad visceral, secreción alterada de las hormonas del sistema digestivo, inflamación, disfunción autonómica y predisposición genética. Todas estas son potenciadas en presencia de hiperglucemia crónica o aguda. Esta última ejerce un efecto especialmente nocivo sobre las células intersticiales de Cajal, lo que en última instancia conduce a alteración de la motilidad gástrica. (2)

La gastroparesia se considera generalmente como la manifestación más significativa de la neuropatía autonómica gastrointestinal. Un examen de biopsias antrales de pacientes con gastroparesia encontró que el número total de fibras nerviosas estaba disminuido significativamente, en comparación con controles no diabéticos. (3)

La grelina, una hormona secretada por las células entero-endocrinas del estómago, ha demostrado mejorar el vaciado gástrico en gastroparesia diabética, sugiriendo un papel adicional en la fisiopatología de esta. (4)

3.2 Epidemiología de gastroenteropatía autonómica diabética

Los síntomas gastrointestinales parecen ser más frecuentes entre las mujeres. Existen diversos trastornos de la motilidad esofágica en la diabetes, aunque éstos pueden ser

clínicamente silentes; por lo general, los pacientes refieren pirosis, regurgitación y disfagia y se debe sospechar candidiasis en los casos con odinofagia.

La manifestación más importante de la neuropatía gastrointestinal autonómica es la gastroparesia. Este es un trastorno crónico que se caracteriza por disminución en el vaciamiento gástrico: Por lo general, se diagnostica en pacientes que manifiestan síntomas intensos y prolongados de náuseas, vómitos, saciedad precoz y dolor epigástrico. Su prevalencia se ha estimado en 30-50% de los pacientes con diabetes de larga evolución. Tanto la hiperglucemia crónica como la aguda pueden reducir el vaciamiento gástrico. Los pacientes con gastroparesia, por lo general, muestran retraso en el vaciamiento gástrico (28%-65%). El pobre control de la glucosa post-prandial y la presencia de síntomas abdominales superiores post-prandiales sugieren la presencia de gastroparesia, tanto en presencia de retraso como de aceleración del vaciamiento gástrico. Las mujeres jóvenes en edad fértil son las más afectadas. Las razones de esta predilección no son claras, pero puede ser debido, al menos en parte, a diferencias de género en la dimerización del óxido nítrico sintetasa neuronal. (2)

El estreñimiento es la queja más común, afectando aproximadamente a 60% de los pacientes con diabetes de larga evolución. Aunque es raro, se han reportado casos de estreñimiento grave con megacolon o pseudoobstrucción intestinal y complicaciones, como por ejemplo la úlcera estercorácea, la perforación y la diarrea por rebosamiento. Es frecuente la presentación de la diarrea hasta en un 20% de los pacientes. Refleja las perturbaciones en el tránsito del intestino delgado, con el sobrecrecimiento bacteriano como un factor contribuyente. Se produce en cualquier momento del día, pero típicamente es de predominio nocturno. Característicamente, se observa en pacientes con mal control de la Diabetes Mellitus, que exhiben neuropatía periférica y autonómica asociadas.

3.3 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas a nivel gastrointestinal en pacientes diabéticos más comunes son la dismotilidad esofágica, gastroparesia diabética, constipación, diarrea e incontinencia fecal.

Los síntomas gastrointestinales son relativamente comunes entre los pacientes con diabetes y frecuentemente reflejan neuropatía autonómica diabética, aunque se debe tener en cuenta que pueden presentarse por factores diferentes y no necesariamente con los relacionados a la disfunción autonómica.

Las manifestaciones Gastrointestinales de NAD son diversas y los síntomas y mecanismos patogénicos han sido categorizados de acuerdo a la sección afectada del tracto gastrointestinal como sigue: La dismotilidad esofágica (peristalsis desordenada, función anormal del esfínter esofágico inferior), gastroparesia diabética (alteración no obstructiva de la actividad de propulsión gástrica; bradi/taquigastria, pilorospasmo); diarrea (alteración de la motilidad del intestino delgado (síndrome de sobrecrecimiento bacteriano), incremento en la motilidad y actividad secretoria (Diarrea pseudocolerética); constipación (disfunción de las neuronas intestinales intrínsecas y extrínsecas, disminución o ausencia de reflejo gastrocólico), incontinencia fecal (tono del esfínter anal anormal, alteración de la sensación rectal, esfínter externo anormal).

La disfunción esofágica se produce por neuropatía vagal; los síntomas incluyen pirosis y disfagia para sólidos. Con el uso de técnicas radioisotópicas que cuantifican el vaciamiento gástrico, se ha encontrado que aproximadamente el 50% de pacientes con diabetes de larga data tienen alterado el vaciamiento gástrico (gastroparesia). El vaciamiento gástrico depende en gran medida de la función del vago, la cual puede estar severamente comprometida en la diabetes. La Gastroparesia diabética usualmente es asintomática en sus fases iniciales, aunque su presentación severa es una de las complicaciones más debilitantes. Las presentaciones clínicas mayores de este desorden son la saciedad temprana, anorexia, náusea, vómito, dispepsia y distensión abdominal. Los episodios de náusea o vómito pueden durar días o meses y ocurrir en ciclos episódicos (5).

La diarrea es evidente en 20% de los diabéticos, particularmente en aquellos con NAD conocida (1). Es típicamente intermitente, pero los movimientos gastrointestinales pueden ocurrir 20 o más veces al día con urgencia evacuatoria y heces frecuentemente acuosas. El sobrecrecimiento bacteriano debido a estasis del contenido intestinal puede contribuir a la diarrea, caso en el cual los antibióticos de amplio espectro (ej, tetraciclina y metronidazol) son útiles. Los individuos con constipación pueden tener menos de 3

movimientos intestinales por semana y estos pueden alternar con diarrea. El tratamiento de la diarrea con o sin constipación debería siempre involucrar el uso de proquinéticos más que agentes constipantes que generan círculos viciosos de estreñimiento y diarrea (1). La incontinencia fecal debida al pobre tono del esfínter (126) es común en los individuos con diabetes y puede estar asociada a diarrea paroxística severa o constituir un desorden independiente de disfunción anorrectal.

3.4 Aproximación a la disfunción gastrointestinal autonómica

Gastroparesia: Incluso con síntomas leves, la gastroparesia interfiere con la entrega de nutrientes al intestino delgado y por consiguiente altera la relación entre la absorción de la glucosa y la administración exógena de insulina. Esto resulta en una amplia variabilidad de los niveles de glucosa e inesperados episodios de hipoglicemia postprandial y aparente “diabetes frágil”. En consecuencia, se debe sospechar presencia de gastroparesia en aquellos pacientes con control errático de la glucosa. El hallazgo de comida retenida en el estómago luego de más de 8 a 12 horas de ayuno en ausencia de obstrucción es diagnóstico de gastroparesia. La evaluación de los pacientes con sospecha de gastroparesia diabética incluye lo siguiente: 1) Evaluación del control glucémico, 2) Revisión de la historia medicamentosa, incluyendo el uso de agentes anti colinérgicos, bloqueantes ganglionares y consumo de drogas psicotrópicas 3) la gastroduodenoscopia, es útil para excluir obstrucción pilórica 4) La manometría, para detectar hipomotilidad antral y/o pilorospasmo. 5) la Gamagrafía con doble isotopo, para medir el vaciamiento gástrico de fase sólida, lo cual requiere la ingestión de un sólido marcado con radionúclidos. El vaciamiento de líquidos da falsos negativos; la glucosa sanguínea debe ser normal al momento del test debido a que la hiperglicemia disminuye la motilidad gástrica. 6) La electrogastrografía detecta anormalidades en el marcapasos GI, pero su rol no ha sido establecido en el diagnóstico o en la decisión de tratamiento.

La mayoría de las evaluaciones especializadas para la aproximación de la gastroparesia serán realizadas por el gastroenterólogo.

Constipación. La constipación es la complicación GI más común, afecta a cerca del 60% de los pacientes diabéticos (1). Se cree que es debida a NAD más que a cambios miopáticos ya que el reflejo gastrocólico está alterado, pero la estimulación del músculo liso colónico con neostigmina es normal (5).

Diarrea. Como parte del estudio de la diarrea crónica del adulto debe realizar una historia clínica completa, además se deben descartar otras causas con los exámenes apropiados. La naturaleza severa e intermitente de la diarrea diabética hace difícil su enfoque y tratamiento. Debido a que la denervación aferente contribuye al problema, está indicado un tratamiento que incluya restricción de fibra soluble y hacer esfuerzos regulares para evacuar el intestino. Adicionalmente, pueden estar indicadas pruebas con dieta libre de gluten, restricción de lactosa, colestiramina, clonidina, análogo de somatostatina, suplementos de enzimas pancreáticas y antibióticos tales como metronidazol.

En la actualidad el tratamiento farmacológico para los pacientes con gastroparesia sintomática incluye principalmente fármacos procinéticos como metoclopramida, domperidona y eritromicina (4). La metoclopramida y la domperidona son antagonistas de la dopamina, que aceleran el vaciamiento gástrico y mejoran los síntomas, pero tienen efectos secundarios sobre el sistema nervioso central. La eritromicina es un agonista del receptor de la motilina que también acelera el vaciado gástrico, pero se asocia con taquifilaxia. Los antieméticos (fenotiazinas y antihistamínicos) también se han utilizado para aliviar la náusea aguda, pero su eficacia para náusea crónica no es clara.

Se han evaluado nuevas estrategias terapéuticas y agentes farmacológicos como los antagonistas de receptores de la grelina, la motilina y agonistas del receptor 5-HT₄. En casos refractarios, se puede considerar el uso de la estimulación eléctrica gástrica con electrodos implantados endoscópicamente. Existen beneficios potenciales con el uso de terapia de células madre o la basada en nuevos fármacos con diana celular tales como la hemina (2).

4. Materiales y Métodos

El producto de esta revisión se basó en la lista de chequeo de la declaración PRISMA para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis que evalúan intervenciones en salud (6)

4.1 Criterios de inclusión

Estudios controlados, aleatorizados, sobre tratamiento en humanos mayores de 18 años, que tuvieran como objetivo primario la evaluación de la mejoría objetiva y/o subjetiva de los síntomas de gastroenteropatía diabética.

4.2 Criterios de exclusión

Estudios con idiomas diferentes a inglés, español, francés y portugués; cuya escala de Jadad fuera inferior a 3

Los resultados se expresaran en función de Numero Necesario a Tratar cuando sea posible según el estudio. Se adicionará una tabla con la información más significativa de los diferentes estudios seleccionados en la presente revisión.

4.3 Identificación y recolección de la información

Se realizaron búsquedas en MEDLINE y CENTRAL, embase, Cochrane, LILACS (hasta Junio de 2012). Idioma inglés, español, francés y portugués. Se realizó una búsqueda inicial en pubmed limitada por estudios controlados aleatorizados, edad y por idioma con los siguientes terminos (((("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "DiabeticNeuropathies"[Mesh]) OR "Gastroparesis"[Mesh]) OR "Diarrhea"[Mesh]) OR "Esophageal Motility Disorders "[Mesh] AND ("humans" [MeSHTerms] AND RandomizedControlled Trial[ptyp] AND "adult"[MeSHTerms])) luego se realizó la búsqueda en las demás bases de datos; se

descartaron artículos coincidentes y se realizaron búsquedas secundarias con base en la bibliografía de artículos elegibles y relacionados, además se realizó una búsqueda individual por cada medicamento conocido para tratar la gastroenteropatía diabética para posteriormente descartar artículos por título – abstract, luego se revisaron de manera más detallada los artículos y se seleccionaron los definitivos para la presente revisión.

5. Resultados

Figura 1. Resumen búsqueda de la literatura

Búsqueda inicial en pubmed 2434 resultados		Búsqueda en otras bases de datos 2675
--	--	---------------------------------------

Estudios elegibles solamente por título 423

39 estudios elegibles por título y abstract		Excluidos (n=23) por no reunir criterios de inclusión o por criterios de exclusión
---	--	--

Incluidos (n=17)

Metoclopramida n=3 Cisapride n= 3 Mitemcinal n=2 Motilina n=2 Clonidina n=1 Domperidona n= 1 Eritromicina n=1 Grelina n=4
--

5.1 Metoclopramida

En el caso de la metoclopramida se encontraron 3 estudios, el primero de ellos realizado por el Dr Perkel y cols en 1979 que valoró 28 pacientes de los cuales 10 de los 14 pacientes tratados con metoclopramida y cuatro de los 14 en el grupo placebo redujeron su sintomatología. Esto indica un efecto significativo con la metoclopramida en comparación con el placebo. Este efecto fue estadísticamente significativo, por lo que se consideró la metoclopramida como un agente eficaz para el tratamiento de pacientes con retraso del vaciamiento gástrico, con un NNT de 2. (7)

En un estudio posterior del mismo autor en 1980, se encontró que el manejo con metoclopramida fue eficaz en el tratamiento de síntomas complejos en pacientes con retraso del vaciamiento gástrico. La metoclopramida disminuyó significativamente las puntuaciones de los síntomas en los pacientes quirúrgicos e idiopáticos. Cuando todos los pacientes fueron analizados en conjunto, se produjo una mejora significativa tanto en los pacientes tratados con metoclopramida como en los pacientes a los que se les administró placebo. (8)

Un estudio más reciente realizado por W. Scott Jellish y col; que evaluó los volúmenes de fluidos gástricos preoperatorios de pacientes diabéticos insulino-requirientes y no insulino-requirientes vs controles, encontró que en los pacientes diabéticos insulino-dependientes la metoclopramida disminuyó el volumen gástrico en comparación con el placebo. En la subpoblación de pacientes con diabetes no controlada se identificó un aumento de los volúmenes residuales gástricos. Cabe anotar que el estudio se diseñó para probar el uso de la metoclopramida como herramienta profiláctica para pacientes diabéticos en los que se suponía tenían mayor residuo gástrico y aunque la metoclopramida disminuyó el volumen gástrico, los volúmenes fueron muy bajos (máximo de 17.5cc en promedio) por lo que los autores no recomiendan utilizarla de forma generalizada para el manejo perioperatorio; a pesar de lo descrito, los resultados del estudio apoyan la utilidad de la metoclopramida en la mejoría del vaciamiento gástrico que podría estar en concordancia con los estudios mencionados previamente. (9)

5.2 Cisaprida

Para cisaprida se encontraron también 3 artículos, En el estudio de Camilleri (1989), un ensayo de 6 semanas de cisaprida con 10 mg tres veces al día, dicho medicamento produjo un aumento significativo en el vaciamiento gástrico de sólidos en comparación con el placebo; cisaprida también aumentó la motilidad antral y corrigió las anomalías manométricas en los pacientes con alteración de la motilidad intestinal. Sin embargo tanto en el grupo de cisaprida como el placebo mostraron una mejoría en las puntuaciones de síntomas totales y no hubo diferencia significativa en la respuesta general de los síntomas entre los dos grupos. Se concluyó que la cisaprida facilita el vaciamiento gástrico en pacientes con alteración de la motilidad intestinal superior, pero el beneficio global de los síntomas durante el ensayo no fue mayor que la del placebo. (10)

En el estudio del Dr Stacher y col, en que se comparó cisapride vs placebo por 8 semanas para el control glucémico y el vaciamiento gástrico, la cisaprida no afectó el control de glucosa y aunque el vaciamiento gástrico fue más rápido con cisaprida que con placebo en 8 de 14 pacientes con retraso frente a 7 de 9 sin retraso en el vaciado gástrico, el hallazgo no fue significativo ($P = NS$). La neuropatía autonómica se encontró en 7 de 14 pacientes con retraso y con 1 de 9 con vaciamiento no demorado. En conclusión, el efecto de cisaprida en este estudio no afectó de forma diferente a los pacientes con vaciamiento demorado vs no demorado y no fue significativa la mejoría en el vaciamiento gástrico de los estudiados. (11)

En el estudio de B. Braden y cols; que buscaba comprobar que cisaprida aceleraba el vaciamiento gástrico y que contribuía al control de glucemia, se encontró que los tiempos de vaciamiento se acortaron por cisaprida a la mitad en nueve pacientes con gastroparesia diabética (175 ± 46 min frente a 227 ± 40 min, $p < 0,03$). El tiempo medio de vaciamiento en los 10 pacientes que recibieron placebo no cambió (205 ± 37 min frente a 211 ± 36 min, $P = 0,54$). La cisaprida redujo significativamente la dispepsia (Puntuación: $4,1 \pm 1,6$ frente a $2,0 \pm 0,5$, $P = 0,002$). Los valores de HbA1c después de 12 meses de tratamiento no fueron diferentes, encontrándose poco efecto en el control glicémico (cisaprida: $7,7 \pm 0,4\%$ frente a $7,6 \pm 0,9\%$, $P = 0,76$; placebo: $7,5 \pm 0,6\%$ frente a $7,6 \pm 1,5\%$, $p = 0,89$). El NNT para mejoría de vaciamiento con cisaprida fue de 2. (12)

5.3 Mitemcinal

Dos estudios reunieron los criterios para ingresar a la revisión, ambos fueron realizados por el Dr Mccalum, en el que se comparaba mitemcinal a diferentes dosis vs placebo. Se encontró que con todas las dosis de mitemcinal se encontraba actividad procinetica. Existió una mejoría significativa en la retención de comida en 240 minutos, incluso en el grupo de más baja dosis. Los pacientes diabéticos respondieron mejor que el subgrupo idiopático, aunque los síntomas de gastroparesia mejoraron con mitemcinal y placebo. Los resultados de la gammagrafía de base exhibieron una correlación no clara entre la severidad de los síntomas de gastroparesia y del estatus de vaciamiento gástrico. El NNT en este estudio para mejorar vaciamiento gástrico fue 4. (14)

En su siguiente estudio, el mismo autor investigó si mitemcinal era superior a placebo en aliviar los síntomas atribuidos a gastroparesia; diseñó un estudio con 392 diabéticos insulinoirrequerientes con síntomas atribuibles a gastroparesia que fueron tratados por 3 meses con placebo vs mitemcinal 5mg o 10 mg 2 veces al día. Semanalmente se interrogaba sobre alivio de síntomas, luego los pacientes eran clasificados como respondedores completos si tenían 3 meses de respuesta positiva, lo cual requería al menos 50% de respuestas positivas semanales en 1 mes o como respondedor global si tenían al menos 75% de respuestas semanales positivas por todo el periodo de tratamiento. Solamente mitemcinal 10 mg produjo una respuesta mejor que el placebo con un incremento de 10.6% en la respondedores globales ($P < 0.05$ vs placebo). Los eventos adversos no difirieron con respecto a placebo. Se concluyó que mitemcinal puede inducir una respuesta significativa al tratamiento en un subgrupo de pacientes con gastroparesia diabética. El NNT fue de 11. (15)

5.4 Motilina

En el estudio de A. Russo, de 2004, en donde se evaluó KC 11458 , un agonista de la motilina sin propiedades antibióticas, en una dosis de 8 mg para 8 días, se asignaron 29 pacientes con gastroparesia diabética al medicamento vs placebo; se evidenció que no acelera el vaciamiento gástrico en los pacientes con gastroparesia diabética. Incluso los pacientes en KC 11458 empeoraron los síntomas gastrointestinales superiores en comparación con el placebo($P= 0,04$). (16)

En un estudio de Talley y cols, en 2001, el agonista específico de la motilina ABT-229 no fue eficaz en el alivio de los síntomas postprandiales en los pacientes con diabetes mellitus en presencia de retraso del vaciamiento gástrico. En general, 63% de los pacientes tratados con placebo presentaron una respuesta global buena o excelente, y esto no fue diferente del tratamiento activo. No hubo mejoría de los síntomas en el grupo de la motilina. Los resultados no fueron significativamente diferentes en aquellos con y sin retraso de vaciamiento gástrico. (17)

5.5 Clonidina

En un estudio de 2002 de Huilgol y cols, en donde se preguntó si una dosis única de clonidina de 300 microgramos, mejoraba el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética, sólo tres de los 10 pacientes presento mejoría. Las tasas de vaciado gástrico fueron similares en pacientes y controles. La clonidina no tuvo ningún efecto significativo sobre el vaciado gástrico que los controles, pero mejoró el tiempo de vaciamiento en el grupo de pacientes con medicamento. Este efecto sólo alcanzó significancia estadística cuando se calcula por el método de la potencia exponencial ($P = 0,05$), pero no por el modelo de componente lineal. (18)

5.6 Domperidona

En el estudio de 1998, Silvers y cols propusieron determinar eficacia, tolerabilidad y calidad de vida de domperidona en pacientes con gastroparesia diabética. El impacto de la domperidona en la calidad de vida se determinó con el Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36). El estudio se componía de 2 fases, en la primera fase los pacientes recibían una dosis de domperidona 20 mg 4 veces al día por 4 semanas; de 269 pacientes la fase ciego inicial, 208 (77%) calificaron para la entrada en la fase 2, sobre la base de una mejoría estadísticamente significativa del total de puntuación de los síntomas, a partir de una puntuación media de 10,32 al inicio del estudio (primera visita) a 3,79 después de las 4 semanas de terapia con domperidona. En la segunda fase doble ciego, se aleatorizaba los pacientes a continuar con domperidona vs placebo y vigilaban deterioro sintomático así como tolerancia; en esta fase los pacientes en el grupo placebo tuvieron un deterioro significativamente mayor en el total de los síntomas en comparación con los pacientes del grupo de la domperidona (media de los cambios de 1,84 y 0,85, respectivamente). Se observaron diferencias significativas a favor de la domperidona en

las variables secundarias de eficacia (es decir en las puntuaciones de los pacientes tomadas diariamente y de forma global de los síntomas). El perfil de tolerancia de domperidona fue similar a la del placebo. Los pacientes respondieron a domperidona con mejoras significativas en la calidad de vida, como se indica por las puntuaciones físicas y mentales SF-36. Durante la fase doble ciego, los pacientes que se encontraban asignados a placebo experimentaron un deterioro significativo en puntuación en comparación con los pacientes en el grupo de domperidona. Los resultados de este estudio sugirieron que la domperidona 20 mg cuatro veces al día proporciona una mejora significativa en los síntomas de la gastroparesia diabética y es bien tolerado en pacientes con esta afección. (19)

5.7 Eritromicina

A pesar de que la eritromicina es un medicamento que se ha utilizado por largo tiempo en gastroparesia, no se encontró más que 1 estudio que reunía los criterios; este fue hecho en 1990, en donde se comparó eritromicina vs placebo para mejorar vaciamiento gástrico. La eritromicina disminuye el tiempo de vaciamiento gástrico para sólidos y líquidos. Por ejemplo, 120 minutos luego de la ingestión de comida solida, el promedio de retención fue 63+/-9 % con placebo y 4 +/- 1% con eritromicina, comparado con 9 +/- 3% en voluntarios sanos. Los valores correspondientes a 120 minutos luego de la ingestión de una comida líquida fueron 32+/-4, 9+/-3, y 4+/- 1%, respectivamente. El vaciamiento gástrico también mejoró, pero en menor grado, en los 10 pacientes luego de 4 semanas de tratamiento oral con eritromicina 250 mg 3 veces al día. Estos resultados sugieren que la eritromicina puede tener valor terapéutico en pacientes con gastroparesia diabética severa. El NNT para mejorar vaciamiento gástrico fue de 5. (20)

5.8 Grelina

En el artículo de Gut 2005, Murray y cols; compararon una infusión de grelina de 2 horas vs solución salina, con medición de vaciamiento gástrico y niveles de GH, La infusión de grelina alcanzó un pico a nivel plasmático de 2786 (188) pmol / l en 90 minutos, correspondiente a un pico de GH de 70,9 (19,8) pmol / l. La grelina aumento el vaciado gástrico en siete de los 10 pacientes (30 (6) % y el 43 (5) %, p = 0,04.). Se concluyó que la grelina acelera el vaciado gástrico en pacientes con gastroparesia diabética. (21)

En un estudio se incluyeron diez pacientes con diabetes tipo 1 ($n = 7$) o 2 ($n = 3$) con síntomas moderados a severos de gastroparesia y retención del 29% a 4 h después de una comida sólida radiomarcada. Se analizó el efecto de TZP-101, el cual es un agonista de la grelina, que produjo una reducción significativa del tiempo medio de vaciamiento gástrico con la comida sólida (20%, $p = 0,043$) en comparación con placebo. No fueron estadísticamente significativas las reducciones en la intensidad de los síntomas posprandiales (24%) y plenitud postprandial (37%) después de TZP-101. La mayoría de los eventos adversos fueron leves y autolimitados y no hubo diferencias identificables en números o tipos de eventos adversos entre TZP-101 y el placebo. (22)

En el estudio de Ejskjaer y cols; Se evaluó la seguridad y eficacia de múltiples dosis de TZP-101 en pacientes con gastroparesia diabética moderada a severa; los pacientes recibieron una infusión única de 30 minutos IV de 20,40, 80, 160, 320 o 600 mcg/kg, ($n=57$) o placebo ($n=19$) por 4 días consecutivos; la infusión de 80 mcg/kg se identificó como la dosis más eficaz. En el día 4, se encontró una mejoría estadísticamente significativa con el medicamento en comparación con el placebo en la severidad de la GCSI, pérdida de apetito y emesis para el grupo de dosis de 80 mcg/kg ($P = 0,034$ y $P = 0,006$). Además, en esta dosis, la proporción de pacientes con por lo menos 50% de mejoría en la puntuación fue significativa con una $p = 0,019$, en comparación con el placebo. En relación con la comida las calificaciones GSA de plenitud posprandial mejoraron significativamente en el grupo de 80 mcg/kg en comparación con el placebo ($p = 0,012$). Los perfiles de seguridad fueron similares en el grupo placebo y TZP-101 (23)

En otro estudio de J. M. Wo, de carácter multicéntrico que buscó aproximarse a los efectos de TZP-101 en gastroparesia diabética en pacientes que tuvieran un score GCSI mayor a 3.5 en la subescala de Náusea/vómito, a quienes posteriormente se hospitalizaba y se aleatorizaba para recibir por 4 días, una de seis dosis de TZP-101 (rango entre 20 hasta 600 mcg/kg); Aunque 76 pacientes fueron seleccionados solamente 23 tenían una puntuación inicial media de severidad de GCSI náuseas / vómitos de $4,45 \pm 0,44$. Al revisar los resultados en los diferentes subgrupos de dosis estos autores también encontraron una mejoría estadísticamente significativa sobre el placebo en el grupo de 80 mcg / kg para reducción en la puntuación de base en GCSI subescala de Náusea / vómitos $3,82 \pm 0,76$ ($p = 0,011$); Estos resultados se mantuvieron a los 30 días de seguimiento de la evaluación. La proporción de días con vómitos se

redujo significativamente ($p = 0,05$) en el grupo de 80 mcg/ kg (media de 1,2 días de vómitos durante cuatro días de tratamiento) en comparación con el placebo (media de 3,2 días de vómitos en 4 días de tratamiento). (24)

6. Conclusiones y recomendaciones

A manera de resumen respecto a los medicamentos, en metoclopramida solamente se encontró estudios que mejoraron vaciamiento gástrico pero sin diferencia significativa en relación a los síntomas. Cisapride produce aumento en vaciamiento gástrico pero en cuanto a mejoría sintomática los hallazgos son contradictorios debido a que en un estudio no hubo mejoría sintomática y en otro mejoró la dispepsia aunque no control glucémico. Mitemcinal mejora vaciamiento gástrico y también mejora síntomas a dosis de 10 mg 2 veces al día. Los agonistas de motilina no muestran resultados alentadores. La clonidina mejora vaciamiento gástrico pero no se conoce su utilidad en mejoría sintomática. Domperidona con uno de los estudios mejor conducido y con mayor número de pacientes muestra que con dosis de 20 mg 4 veces al día mejora síntomas. Eritromicina mejora vaciamiento gástrico y podría tener utilidad en mejoría sintomática sin embargo este aspecto no ha sido evaluado. Por último la grelina y su agonista TZP-101 el cual es uno de los medicamento que posee más estudios, acelera el vaciamiento gástrico y presenta mejoría sintomática.

A pesar de que la gastroenteropatía diabética es una patología relativamente común, y de que los tratamientos farmacológicos de la misma han sido múltiples, no se cuenta con un suficiente número de estudios de la mejor calidad que evalúen la eficacia, seguridad, tolerabilidad de los medicamentos empleados hasta el momento; quizá los únicos medicamentos que se acercan a este ideal son Mitemcinal, domperidona y entre los medicamentos más recientes el TZP- 101 que muestra mejoría significativa en las escalas de evaluación de síntomas; los demás medicamentos solamente tienen estudios que evalúan componentes aislados y la mayoría evalúa solamente el impacto sobre vaciamiento gástrico sin evaluar el impacto clínico, por lo que se deben desarrollar más estudios al respecto.

7.Limitaciones

La restricción de idioma hizo que la medicina oriental con medicamentos como Weichangshu, no pudieran ser incluidos en la revisión, por idioma. Los estudios con respecto a gastroenteropatía autonómica diabética se centran en gastroparesia por lo que no fue posible, aproximarse al tratamiento de otros trastornos gastrointestinales debidos a esta patología. En general la mayor parte de los estudios presentados tienen un número reducido de pacientes, y algunos de ellos son estudios cruzados con las limitaciones pertinentes a dicho diseño. Además medicamentos novedosos que parecen ser prometedores aun no tienen estudios con los criterios de inclusión de la presente revisión por lo que no pudieron ser revisados.

A. Anexo: Tabla resumen de estudios

ESTUDIO	N	EDAD	M / F	OBJETIVO	% HB A1C	DURACION	TTO	RESULTADOS	JD
CISAPRIDE									
GASTROENTEROLOGÍA 1989 Michael Camilleri, y colaboradores	26	50	3H/23M	investigar el efecto de cisapride oral (10 mg tres veces al día) en pacientes con alteración de la motilidad intestinal superior	NR	6 semanas	Todos los pacientes recibieron una tableta de 10 mg 30 minutos antes de sus tres comidas diarias	la cisaprida facilita el vaciamiento gástrico en pacientes con dismotilidad intestinal superior	3
J ClinEndocrinolMetab . 1999. Stacher G y col.	23	45	11H/12M	En ptes insulino - requirientes y glicemia inestable	8.4 %	8 sem tto 4 sem de lavado	cisapride 10 mg 4 veces al día por 8 semanas vs placebo	los efectos de cisaprida no fueron diferentes de los de un placebo sobre el control glucémico y el vaciado gástrico	4
PharmacolTher. 2002, Braden B	85	50	5H/14M	Investigar si cisapride acelera el vaciamiento gástrico o mejora el control de diabetes en pacientes con gastroparesia diabética	>7 %	12 meses	cisapride 10 mg tds vs placebo por 12 meses	Los tiempos de vaciamiento se acortaron en el grupo de cisapride, además mejoría en síntomas dispépticos; no se encontró mejoría en control glucémico	3

ESTUDIO	n	EDAD	M / F	OBJETIVO	% HB A1C	DURACION	TTO	RESULTADOS	JD
MITEMCINAL									
Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2007 R. W. McCallum y cols	106	18-70 años	22 H /68 M	investigar el efecto de mitemcinal sobre el vaciado gástrico en paciente con gastroparesia diabética y idiopática	NR	4 semanas	106 pacientes asignados al azar en cuatro regímenes de dosificación (22 con el placebo y 21 de mitemcinal 10 mg, 20 mg, 30 mg bid o 20 mg tres veces al día)	Todas las dosis de mitemcinal mostraron actividad pro cinética. Existió una mejoría significativa en la retención de comida en 240 minutos se observó incluso con las dosis más bajas.	5
Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2007 R. W. McCallum y cols	329	mayores de 18 años de edad	No descrito	investigar si mitemcinal fue superior al placebo en el alivio de los síntomas atribuidos a gastroparesia	< 10%	16 semanas	329 pacientes fueron estudiados, 131 con placebo, mitemcinal 5 mg y mitemcinal 10 mg	mitemcinal 10 mg produjo una tasa de respuesta significativamente mejor que el placebo, en el grupo identificado por el índice de masa corporal inicial (< 35 Kg/m ²) y la hemoglobina A1c (<10%)	4

ESTUDIO	n	EDAD	M / F	OBJETIVO	% HB A1C	DURACION	TTO	RESULTADOS	JD
MOTILINA									
Aliment Pharmacol Ther 2004; A. Russo y cols	58	50	11 M /18H	Evaluar los efectos agudos de KC 11458 en el vaciamiento gástrico en la gastroparesia diabética	8.0	8 días	KC 11 458 dosis de 8 mg, tres veces al día o placebo	KC 11458 no tiene efecto significativo sobre el vaciado gástrico en los pacientes con gastroparesia diabética	3
Gut 2001; N J Talley y cols.	269	45	92H/177M	evaluar la eficacia de ABT-229 en los pacientes diabéticos sintomáticos con y sin retraso del vaciamiento gástrico.	4,3-5,8%	4 semanas	Los pacientes recibieron una de cuatro dosis de ABT-229 (1,25, 2,5, 5, o 10 mg dos veces al día antes del desayuno y cena) o placebo durante cuatro semanas	El agonista de la motilina ABT-229 no fue eficaz en el alivio de los los síntomas postprandiales en los pacientes con diabetes mellitus en la presencia de retraso del vaciamiento gástrico. En general, 63% de los pacientes tratados con placebo presentaron una respuesta global buena o excelente, y esto no era diferente del tratamiento activo	5

ESTUDIO	n	EDA D	M / F	OBJETIVO	% HB A1C	DURACION	TTO	RESULTADOS	JD
CLONIDINA									
Aliment PharmacolTher. 2002 Huilgol V y cols.	20	48	12H/8M	Establecer si una dosis única de clonidina altera el vaciamiento gástrico de una comida sólida y el análisis secundario comparar 2 métodos de análisis de información de vaciamiento gástrico	NR	estudio de vacia- miento gástrico	clonidina 0.3 mg vs placebo 2h antes del estudio dosis única	La clonidina no tiene un efecto procinetico gástrico en dosis única de 0.3 mg orales. Más probablemente actúe de forma central reduciendo las nauseas y el vómito.	4

DOMPERIDONA									
ClinTher. 1998; Sivers D. y cols.	208	45	33% /66%	Determinar la eficacia, tolerabilidad e impacto en la calidad de vida de domperidona en gastroparesia diabetica	NR	4 semanas	domperidona 20 mg 4 veces al día por 4 semanas	Domperidona 20 mg 4 veces al día es efectivo, bien tolerado y tiene mejoría sostenida luego de 4 semanas de tratamiento.	4

ERITROMICINA									
ESTUDIO	n	EDAD	M / F	OBJETIVO	% HB A1C	DURACION	TTO	RESULTADOS	JD
N Engl J Med. 1990; Janssens J y cols.	10	51	3H/7M	Examinar el efecto de eritromicina en pacientes con gastroparesia diabética severa	8%	4 semanas	200 mg de eritromicina IV vs placebo en un periodo de 15 min postprandial	La eritromicina disminuyó el tiempo de vaciamiento gástrico para líquidos y sólidos.	3
GRELINA									
Gut. 2005; Murray CD, y cols	10	46	5H/5M	Investigar si gelina mejoró el vaciamiento gástrico en gastroparesia diabética,	9.4%	180 min	Infusión de 2 horas de grelina 5 pmol/kg/min o SS en 2 ocasiones	La grelina incrementa el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética independientemente del tono vagal.	4
Clin Drug Investig. 2009; Wargin W, y cols.	10	51	5H/5M	Seguridad y eficacia de TZP-101 en ptes diabéticos con síntomas de gastroparesia	9.5%	4h	Infusión de TZP-101 (80, 320 y 600 mcg/kg) IV en infusión de 30 minutos	El agonista de la grelina TZP 101 es bien tolerado en ptes con gastroparesia crónica moderada a severa y muestra mejoría estadísticamente significativa en el vaciamiento gástrico.	3
Neurogastroenterol Motil. 2010; Ejskjaer N. y cols.	76	45	25H/51M	Identificar la dosis más efectiva de TZP-101 y determinar la seguridad y eficacia de múltiples dosis de TZP-101	8.6%	4 días consecutivos	infusión intravenosa única de 30-min de 20, 40, 80, 160, 320, o 600 mcg/ kg TZP-101, o placebo	TZP-101 parece ser seguro, bien tolerado y efectivo en el direccionamiento agudo de algunos síntomas de gastroparesia.	4

ESTUDIO	n	EDAD	M / F	OBJETIVO	% HB A1C	DURACION	TTO	RESULTADOS	JD
Aliment PharmacolTher. 2011; Wo JM, y cols.	23	42.3	9H/14 M	Aproximarse al efecto de TZP-101 en gastroparesia diabética con nausea severa y score de severidad basal de > 3.5 en GCSI.	NR	4 días	Los pacientes fueron hospitalizados y recibieron cuatro dosis únicas diarias de 30 min infusiones de uno de los seis dosis de 101-TZP (rango 20-600 ug / kg) o placebo. La eficacia fue evaluada por mejoría de los síntomas.	TZP-101 substancialmente redujo la frecuencia y severidad de nausea y vomito también como síntomas globales de gastroparesia.	5

Bibliografía

1. Aaron I., Et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 26:1553–1579, 2003
2. Gatopoulou A., et al. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: Current status and new achievements for everyday clinical practice. *European Journal of Internal Medicine*. Pendiente impresión 2012.
3. Tack J, Janssen P. Gastrointestinal motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 647–55.
4. Murray C, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2005; 54:1693–8.
5. Lozano J, Cuervo L. Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis. En: Ruiz A., Morillo L. *Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada*. Quinta reimpresión. Editorial medica internacional Ltda. 2010
6. Moher, D., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18; 151(4):264-9, W64. Epub 2009 Jul 20
7. Perkel, M., et al. Metoclopramide Therapy in Patients with delayed Gastric Emptying a Randomized, Double-Blind Study. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 24, No. (September 1979)
8. Perkel M, et al. The Metoclopramide Therapy in Fifty-five Patients with Delayed Gastric Emptying. *American Journal Of Gastroenterology* 74:231-236, 1980
9. Scott W, et al. Effect of Metoclopramide on Gastric Fluid Volumes in Diabetic Patients Who Have Fasted before Elective Surgery. *Anesthesiology* 2005; 102:904–9.
10. Camilleri M, et al. Effect of Six Weeks of Treatment WithCisapride in Gastroparesis and IntestinalPseudoobstruction. *Gastroenterology* 1989; 96:704-12
11. Stacher G, et al. Cisapride versus placebo for 8 weeks on glycemic control and gastric emptying in insulin-dependent diabetes: a double blind cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul; 84 (7):2357-62
12. Braden B, Enghofer M, Schaub M, Usadel KH, Caspary WF, Lembcke B.. Long-term cisapride treatment improves diabetic gastroparesis but not glycaemic control. *Aliment PharmacolTher*. 2002 Jul; 16(7):1341-6.

13. Mansi C, et al. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 May; 14(5):561-9.
14. Mccallum R, Cynshi & investigative team. Clinical trial: effect of mitemincin (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis – a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007 Oct 15;26(8):1121-30.
15. Mccallum R, Cynshi & investigative team. Efficacy of mitemincin, a motilin agonist, on gastrointestinal symptoms in patients with symptoms suggesting diabetic gastropathy: a randomized, multi-center, placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007 Jul 1;26(1):107-16.
16. Russo A, Stevens J, et al. Effect of the motilin agonist KC 11458 on gastric emptying in diabetic gastroparesis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004; 20: 333–338
17. Talley N, et al. Effects of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2001;49:395–401
18. Huilgol V, Evans J, et al. Acute effect of clonidine on gastric emptying in patients with diabetic gastropathy and controls. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2002 May;16(5):945-50.
19. Silvers D, Kipnes M, et al. Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability, and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial. DOM-USA-5 Study Group. *Clin Ther.* 1998 May-Jun; 20(3):438-53.
20. Janssens J, Peeters T, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med.* 1990 Apr 12; 322(15):1028-31
21. Murray C, Martin N, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut.* 2005 Dec;54(12):1693-8. Epub 2005 Aug 5
22. Ejskjaer N, et al. Ghrelin receptor agonist (TZP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2009 Jun 1; 29(11):1179-87. Epub 2009 Feb 27.
23. Ejskjaer N, et al. Safety and efficacy of ghrelin agonist TZP-101 in relieving symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterology and Motility.* 2010 Oct; 22(10):1069-e281. Epub 2010 Jun 28.

-
24. Wo JM, et al. Randomised clinical trial: ghrelin agonist TZP-101 relieves gastroparesis associated with severe nausea and vomiting--randomised clinical study subset data. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011 Mar; 33(6):679-88.