

Tratamiento farmacológico de la dispepsia funcional: de la A a la Z

Ramón Carmona-Sánchez^{1*}, Octavio Gómez-Escudero² y Daniel I. Carmona-Guerrero³

¹Gastroenterología, Práctica privada, San Luis Potosí, San Luis Potosí; ²Clínica de Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal, "Endoneurogastro", Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Puebla; ³Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Resumen

La dispepsia funcional (DF) es un padecimiento que se caracteriza por la presencia de síntomas recurrentes del tracto gastrointestinal superior sin causa orgánica evidente, que frecuentemente se sobrepone con otros trastornos de la interacción intestino-cerebro y afecta la calidad de vida de quienes la padecen. Es una enfermedad multifactorial y compleja que tiene múltiples blancos terapéuticos. Existen diversos fármacos que pueden ayudar al control sintomático y a mejorar la calidad de vida en este trastorno, pero se requiere un conocimiento adecuado para optimizar su empleo. El objetivo de este artículo es presentar una revisión actualizada del tratamiento farmacológico de la DF. Se realizó una búsqueda en PubMed de enero de 2016 a mayo de 2025 y se incluyeron todas las publicaciones relevantes, dando preferencia a los consensos, las guías, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis. Se complementó con los artículos de relevancia de los archivos de *Revista de Gastroenterología de México* en el mismo periodo. Presentamos una revisión crítica del tratamiento farmacológico de la DF con énfasis en los fármacos de acción local, los antisecretores y la terapia contra el ácido, los procinéticos, los neuromoduladores, los antibióticos, los probióticos y los fitofármacos. Concluimos que la DF es uno de los padecimientos digestivos más frecuentes y consideramos que esta revisión crítica y actualizada de su tratamiento farmacológico es de aplicación en la práctica diaria.

Palabras clave: Dispepsia. Dispepsia funcional. Tratamiento. Fármacos.

Pharmacological treatment of functional dyspepsia: from A to Z

Abstract

Functional dyspepsia (FD) is a condition characterized by recurrent upper gastrointestinal symptoms with no obvious organic cause. It frequently overlaps with other disorders of brain-gut interaction and affects the quality of life of those who suffer from it. It is a multifactorial and complex disease with multiple therapeutic targets. Several drugs can help to control symptoms and improve quality of life in this disorder, but adequate knowledge is required to optimize their use. The objective of this article is to present an updated review of the pharmacological treatment of FD. A PubMed search was conducted from January 2016 to May 2025, and all relevant publications were included, giving preference to consensus statements, guidelines, systematic reviews, and meta-analyses. It was supplemented with relevant articles from the archives of *Revista de Gastroenterología de México* in the same period. We present a critical review of the pharmacological treatment of FD, with an emphasis on locally acting medications, antisecretory and acid-lowering therapies, prokinetics, neuromodulators, antibiotics, probiotics, and phytopharmaceuticals. We conclude that FD is one of the most common digestive disorders, and believe that this critical and updated review of its pharmacological treatment for this disorder is applicable in daily practice.

Keywords: Dyspepsia. Functional dyspepsia. Treatment. Drugs.

*Correspondencia:

Ramón Carmona-Sánchez
E-mail: rcarmonas1@icloud.com

Fecha de recepción: 29-05-2025
Fecha de aceptación: 02-08-2025
DOI: 10.24875/CGM.25000004

Disponible en línea: 08-10-2025
Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(2):165-177
www.clinicaspertinentesdemexico.com

Introducción

La dispepsia es un complejo sintomático que se presenta con una amplia variedad de síntomas recurrentes, que se originan en el área gastroduodenal, causados por mecanismos fisiopatológicos diferentes y que pueden coexistir en un mismo paciente¹. Esto se traduce clínicamente en grupos heterogéneos de sujetos que con frecuencia presentan otros trastornos de la interacción intestino-cerebro superpuestos, por lo que requieren tratamientos diferenciados.

En la dispepsia funcional (DF) se ha identificado la participación de múltiples mecanismos fisiopatológicos que incluyen motilidad alterada, hipersensibilidad visceral y factores alimentarios, genéticos, alérgicos, posinfecciosos, inflamatorios y psicosociales. Hasta la fecha no se ha establecido un factor fisiopatológico universal, lo que explica por qué no existe un tratamiento único o uniforme¹⁻³.

El objetivo del tratamiento en la DF es el control sintomático y lograr una mejoría en la calidad de vida. A continuación, discutiremos las diferentes opciones farmacológicas que pueden ser empleadas en la DF.

Fármacos de acción local y bloqueadores de los receptores H₂ de la histamina

La evidencia que sustenta el empleo de antiácidos, sales de bismuto o sucralfato en la DF es de baja calidad, por lo que no pueden ser recomendados en este contexto²⁻⁵. A pesar de que los antiácidos y los protectores de la mucosa son una opción económica y ampliamente disponible, no se cuenta con evidencia de calidad actualizada en la DF que avale su empleo.

Una revisión sistemática que evaluó el efecto de varios agentes protectores de la mucosa y antiácidos no encontró diferencia significativa a favor de la intervención en comparación con placebo⁶. Un estudio aleatorizado que incluyó un número pequeño de pacientes tratados con bismuto o sucralfato frente a placebo por 4 semanas tampoco halló diferencia en el alivio sintomático entre los grupos⁷. Aunque son considerados compuestos seguros, se sabe que no están libres de efectos secundarios; el consumo excesivo de bismuto puede provocar toxicidad⁸.

El uso de antagonistas H₂ de la histamina (AH₂) en el tratamiento de la dispepsia se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos, pero se carece de estudios recientes, ya que la mayoría de las investigaciones con estos productos se realizaron antes de la elaboración de los criterios de Roma⁹. Un metaanálisis que incluyó

12 estudios de buena calidad demostró que los AH₂ logran el control de los síntomas en mayor proporción en comparación con el placebo, con un número necesario a tratar (NNT) de 7¹⁰. En los últimos años ha habido un interés creciente en la eosinofilia duodenal relacionada con el síndrome de distrés posprandial (SDP) como un blanco terapéutico potencial¹¹⁻¹³. Aquí los AH₂ destacan ya que, además del efecto conocido sobre la secreción de ácido gástrico, su efecto antihistamínico tiene el potencial de mejorar la eosinofilia duodenal. Al menos dos estudios en los que se utilizó ranitidina en combinación con loratadina o hidroxizina demostraron mejoría de la eosinofilia duodenal y alivio sintomático^{13,14}. A pesar de esta evidencia, tres aspectos se deben tomar en cuenta antes de prescribirlos en la DF: 1) su efecto en el control sintomático es menor que el que se logra con los inhibidores de la bomba de protones (IBP); 2) se asocian al desarrollo de taquifilaxia, lo que limita su uso prolongado¹⁵, y 3) la ranitidina fue retirada del mercado debido a la presencia de un metabolito potencialmente carcinógeno, aunque la famotidina se sigue comercializando en México.

Inhibidores de la bomba de protones

Los IBP son uno de los grupos farmacológicos más prescritos en todo el mundo, y posiblemente los más utilizados en el manejo de los síntomas dispépticos. Tomando en cuenta que las lesiones orgánicas detectadas con mayor frecuencia en los pacientes con dispepsia no investigada son la esofagitis erosiva y la enfermedad ulcerosa (ambas susceptibles de ser tratadas exitosamente con IBP), y que las lesiones malignas son raras¹⁶⁻¹⁸, se ha sugerido el uso empírico de IBP en este grupo de enfermos, siempre que no presenten datos de alarma¹⁹. Sin embargo, esta recomendación no puede ser trasladada íntegramente a los sujetos con DF sin antes considerar diversos aspectos.

Un metaanálisis que incluyó siete ensayos clínicos controlados y más de 3000 pacientes encontró que los IBP eran más efectivos que el placebo para reducir los síntomas en sujetos con DF, con un NNT de 14²⁰, pero el análisis estratificado demostró una eficacia diferenciada, siendo mayor en pacientes con dispepsia «tipo ulcerosa» y «tipo reflujo» que en aquellos con dispepsia «tipo dismotilidad» (ahora SDP). Otro metaanálisis que incluyó 25 ensayos clínicos controlados y más de 8000 sujetos, que comparó el efecto de los IBP frente a placebo, AH₂ o procinéticos para el alivio de los síntomas globales y de la calidad de vida de pacientes con DF, demostró que los IBP tuvieron una eficacia

similar a dosis baja y estándar, que fueron más eficaces que el placebo (NNT = 11) y que su efectividad fue discretamente mayor o similar a la de los AH2 y ligeramente mayor que la de los procinéticos²¹. Todo parece indicar que la respuesta en la DF al tratamiento con IBP es heterogénea y puede haber subgrupos de enfermos con DF que experimenten alteraciones en la sensibilidad al ácido y se beneficien directamente de la terapia con IBP²². Un ejemplo concreto es el paciente que presenta sobreposición de DF y síntomas de enfermedad por reflujo.

Diversos consensos, guías, recomendaciones y documentos de posicionamiento reconocen que el uso de IBP es una terapia efectiva en la DF^{2,3,9,11,16,23,24}. La evidencia más reciente indica que no hay diferencias significativas entre los distintos tipos de IBP, en el uso de dosis altas o bajas, así como en su efectividad entre los subgrupos de DF²⁴⁻²⁶. El grupo de trabajo que recientemente elaboró las *Recomendaciones de buena práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia funcional* de la Asociación Mexicana de Gastroenterología³ sugiere dar un tratamiento a corto plazo con IBP en dosis bajas en estos pacientes, siempre que haya una revisión periódica para evitar el riesgo de sobreprescripción a largo plazo.

Aunque se consideran fármacos seguros, el uso de IBP por periodos prolongados no está exento de eventos adversos; no obstante, la mayoría de estos eventos adversos se han descrito en estudios de asociación y solo en algunos se ha demostrado causalidad²⁷. Aun así, todos los pacientes tratados crónicamente con IBP deben ser revisados a intervalos regulares para evaluar si realmente existe una necesidad de seguir con la terapia o si es posible reducir la dosis, e incluso suspenderlos por completo, para evitar una sobreprescripción y riesgos potenciales, y optimizar el costo de la terapia²⁷.

Bloqueadores del ácido competitivos del potasio

Los bloqueadores del ácido competitivos del potasio (P-CAB, *potassium-competitive acid blockers*) son fármacos que inhiben selectivamente a la bomba de protones mediante el bloqueo reversible de los canales de potasio²⁸. Son una nueva clase farmacéutica y ofrecen ventajas sobre los IBP: son fármacos activos (no profármacos), por lo que actúan rápidamente y desde la primera toma, elevan el pH intragástrico por arriba de 6 desde el primer día y no requieren ser administrados antes de la ingesta de los alimentos. El tegoprazán fue

el primer P-CAB aprobado y comercializado en México, y en la actualidad contamos también con el fexuprazán^{29,30}. Si bien existen numerosos estudios en la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la erradicación de *Helicobacter pylori*, la profilaxis de lesiones gástricas y el manejo de la úlcera péptica, la evidencia del uso de P-CAB en la DF es muy limitada³¹⁻³⁴. Aunque los P-CAB son una opción prometedora, la evidencia actual no es suficiente para recomendar su uso en la DF e incluso se ha pensado que pueden empeorar síntomas como la plenitud posprandial y la saciedad precoz al reducir el vaciamiento gástrico³⁵.

En un estudio, un pequeño grupo de pacientes con DF fue tratado con vonoprazán (20 mg/día) o placebo durante 4 semanas, mostrando una disminución de la intensidad de los síntomas a favor del fármaco (45% vs. 28%)³¹. Otro trabajo comparó la eficacia del vonoprazán a dosis de 10 mg al día (n = 48) frente a la acotiamida a dosis de 100 mg tres veces al día (n = 37) por 4 semanas, encontrando que las puntuaciones de dolor epigástrico y malestar posprandial mejoraron significativamente en los dos grupos, y la puntuación con la que se midió la mejoría fue similar en ambos grupos³⁶. En un estudio abierto y no comparativo, 173 pacientes con DF (Roma IV) fueron tratados con tegoprazán (50 mg/día), logrando un alivio satisfactorio de los síntomas a las 8 y 4 semanas en el 86.7% y el 74.6%, respectivamente; también se observó mejoría en las escalas de calidad de vida, sin eventos adversos graves relacionados con el fármaco³⁷. En otro estudio aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo, en el que se midieron el vaciamiento gástrico (mediante gammagrafía) y los síntomas dispépticos (mediante cuestionarios estructurados) en un grupo de sujetos sanos luego de recibir tegoprazán (50 mg/día) o placebo (n = 15 por grupo), no se encontraron cambios objetivos significativos en el vaciamiento gástrico ni en los síntomas dispépticos³⁸. En nuestro conocimiento, no existe evidencia acerca de la utilidad del fexuprazán (disponible en México) en la DF.

Procinéticos

Las alteraciones en el vaciamiento gástrico y en la relajación receptiva fúndica luego de consumir alimentos son mecanismos reconocidos causantes de síntomas en la DF. Por este motivo, los procinéticos han sido utilizados en este trastorno. Sin embargo, la relación entre la mejoría de los síntomas y las funciones motoras gastrointestinales es controversial, y su eficacia a largo plazo se ve limitada por los efectos secundarios de algunos de

ellos. Este grupo integra diversas clases de fármacos que mejoran el funcionamiento motor gastrointestinal actuando por diferentes vías, e incluyen antagonistas de los receptores de la dopamina-2, inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas de la motilina y agonistas de la grelina³. Debido a que se trata de un grupo heterogéneo de fármacos y la evidencia que sustenta su empleo no es homogénea, la recomendación para su uso en la DF es diferenciada. Discutiremos brevemente la utilidad de los procinéticos como grupo, y luego la evidencia de cada una de las diferentes clases, en la DF.

Una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó a los procinéticos como grupo e incluyó 29 estudios y más de 10,000 pacientes demostró que estos fármacos son significativamente más efectivos que el placebo en la reducción de los síntomas de DF, con una ganancia terapéutica del 14% sobre el placebo y un NNT de 7³⁹. Sin embargo, este trabajo ha sido muy cuestionado por la heterogeneidad de los ensayos incluidos y los sesgos inherentes.

Los antagonistas de los receptores de la dopamina-2 (metoclopramida, domperidona, itoprida, levosulpirida y cleboprida) disminuyen los síntomas en pacientes con DF al favorecer el vaciamiento gástrico y el aumento en la motilidad gastrointestinal.

La metoclopramida, el primer antagonista de los receptores D₂, es un agonista de los receptores 5-HT₄. Su fácil paso a través de la barrera hematoencefálica se relaciona con posibles efectos neurológicos irreversibles, lo que ha generado una advertencia debido a la inducción de síntomas extrapiramidales^{40,41}. Diversos ensayos y un metaanálisis que compararon la eficacia de metoclopramida con placebo o con otras terapias farmacológicas en la DF mostraron una mejoría significativa de los síntomas a favor del fármaco, destacando sus limitaciones por los potenciales efectos adversos⁴⁰⁻⁴⁴.

La domperidona, además de propiedades procinéticas periféricas, tiene efecto antiemético. Aunque son pocos los estudios publicados, algunos indican una reducción significativa de los síntomas de dispepsia con la domperidona en comparación con el placebo, llegando hasta el 76%, con resultados similares a la metoclopramida, pero con menos efectos secundarios, aunque solo se recomienda su uso a corto plazo^{44,45}. Un metaanálisis sugirió que los efectos benéficos se logran a dosis de 10-20 mg tres veces al día, en comparación con placebo, en la tasa global de síntomas dispépticos⁴⁶. La efectividad de la domperidona en subgrupos específicos de DF aún no se ha investigado debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y el mayor riesgo de arritmia ventricular⁴⁰.

La itoprida es un antagonista de los receptores D₂ e inhibidor de la colinesterasa que promueve la contractilidad gástrica, aumenta la presión del esfínter esofágico inferior y acelera el vaciamiento gástrico. Cuatro ensayos clínicos informaron una mejoría significativa en los síntomas de la DF después de 2 a 8 semanas de tratamiento con itoprida, mientras que dos ensayos no demostraron mejoría en comparación con placebo^{23,39,40,47}. Un estudio que evaluó los efectos de la itoprida utilizando medidas validadas informadas por los pacientes demostró su eficacia especialmente en aquellos pacientes con superposición de SDP con síndrome de dolor epigástrico (SDE)⁴⁷.

La levosulpirida es un fármaco de acción dual, procinético y neuromodulador, que actúa a través de las vías dopaminérgicas que controlan la motilidad gastrointestinal, y su componente serotoninérgico (5-HT₄) también puede aumentar su eficacia terapéutica. Algunos estudios han respaldado la eficacia de la levosulpirida en el control de síntomas dispépticos como dolor o malestar epigástrico, náusea, distensión abdominal y aerofagia, así como en los síntomas globales, además de contar con un perfil de seguridad favorable^{48,49}. Una revisión sistemática informó que la incidencia de eventos adversos con levosulpirida fue del 11%, siendo la mayoría leves y rara vez resultando en la interrupción del tratamiento. En un ensayo aleatorizado, la levosulpirida mostró una eficacia similar a la cisaprida en la reducción de los tiempos de vaciamiento gástrico⁵⁰.

La cleboprida es una benzamida no selectiva con gran afinidad por los receptores D₂, D₃ y D₄, que actúa como antagonista de los receptores de dopamina. Aunque ha demostrado ser eficaz en el alivio de los síntomas de gastroparesia, la evidencia que sustenta su efectividad en la DF es limitada y no ha sido actualizada con estudios recientes⁵¹.

De los inhibidores de la acetilcolinesterasa, solo la acotiamida cuenta con amplia evidencia en la DF, fundamentalmente por su efecto como procinético gástrico. La acotiamida mejora la liberación de acetilcolina en el sistema nervioso entérico a través del antagonismo de los receptores muscarínicos y la inhibición de la acetilcolinesterasa. Tiene baja afinidad por los receptores de serotonina 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄, y por los receptores D₂, en comparación con otros procinéticos⁵². En varios ensayos clínicos, la acotiamida ha mostrado una mejoría significativa de la sensación de plenitud, distensión y saciedad temprana en comparación con placebo⁵³⁻⁵⁵. Sin embargo, un metaanálisis que seleccionó solo estudios de alta calidad incluyendo 1697 pacientes demostró que, aunque la mejoría de los síntomas

de DF fue mayor en las personas tratadas con acotiamida que en las que recibieron placebo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa (*odds ratio* [OR]: 1.48; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.93-2.35)⁵⁶.

Los agonistas de la motilina son fármacos que imitan la acción de este neurotransmisor interactuando de manera selectiva con su receptor, incrementando la presión del esfínter esofágico inferior, estimulando la motilidad gástrica y mejorando la acomodación. De este grupo, solo la eritromicina, un antibiótico macrólido, cuenta con evidencia en la DF⁵⁷. En un ensayo clínico controlado, llevado a cabo en pacientes con DF y vaciamiento gástrico retardado, la administración de eritromicina no mejoró significativamente los síntomas globales, y además tiene un riesgo importante de taquifilaxia⁵⁸.

Los agonistas de la grelina estimulan la función motora gástrica a través del vago y se han relacionado con la motilidad y con la regulación del apetito. La relamorelina, un agonista de la grelina, se ha mencionado como un fármaco prometedor en la dispepsia, pero la evidencia de su uso en la DF es escasa y con resultados contradictorios⁵⁹.

Diversas guías reconocen que los procinéticos son una terapia efectiva en la DF^{2,3,9,16,23,24}. Algunas sugieren su empleo solo en los pacientes que persisten sintomáticos después de la erradicación de *H. pylori* o luego del tratamiento con IBP²³, y otras los recomiendan en forma dirigida para el control de síntomas relacionados con la dispepsia, como náusea, saciedad temprana y plenitud posprandial^{3,16}. Su aceptación se ha visto influenciada por el hecho de que la evidencia que respalda su uso en la DF es heterogénea y de menor calidad en comparación con otras opciones terapéuticas, además de que no todos están disponibles en todos los países⁶⁰. El grupo de trabajo que elaboró las *Recomendaciones de buena práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia funcional* de la Asociación Mexicana de Gastroenterología 2024³ consideró que son una buena alternativa terapéutica en la DF, especialmente en nuestro país, donde se cuenta con una amplia gama de procinéticos, con un buen perfil de seguridad si se selecciona adecuadamente a los enfermos y se usan apropiadamente.

Agonistas de los receptores 5-HT₄ de la serotonina

Los agonistas de los receptores 5-HT₄ (cisaprida, mosaprida, prucaloprida, tegaserod, velusetrag y

renzaprida) liberan acetilcolina desde el plexo mientérico y estimulan la contracción del músculo liso acelerando el vaciamiento gástrico. La amplia distribución de estos receptores de serotonina contribuye a su participación en una gran cantidad de funciones que aún no han sido completamente estudiadas, incluyendo la modulación del dolor visceral⁶¹.

La cisaprida, uno de los primeros agonistas no selectivos de los receptores 5-HT₄ que fue utilizado en pacientes con DF y gastroparesia, demostró beneficios acelerando el vaciamiento y mejorando la acomodación gástrica en sujetos sanos. Sin embargo, sus efectos en los síntomas gastrointestinales son controvertidos, ya que algunos estudios no muestran diferencias significativas debido a respuestas elevadas al placebo⁶². La cisaprida fue retirada del mercado en los Estados Unidos de América debido a su potencial arritmogénico, relacionado con su afinidad por el canal humano ether-a-gogo (HERG)⁶³.

La mosaprida se utiliza como agente procinético en Asia, pero un ensayo controlado en Europa no demostró eficacia en la DF⁶⁴. En un ensayo clínico controlado que comparó mosaprida de liberación controlada con nortriptilina en pacientes con DF por 4 semanas, ambos fármacos mostraron una eficacia similar en cuanto a alivio sintomático, control de la ansiedad y mejora de la calidad de vida⁶⁵.

La prucaloprida es un potente agonista altamente específico de los receptores 5-HT₄, que ha demostrado mejorar el vaciamiento gástrico, así como en el tránsito del intestino delgado y colónico en pacientes con estreñimiento crónico idiopático. Los estudios en voluntarios sanos demostraron que puede aumentar el vaciamiento gástrico, con beneficios sintomáticos después de 120 minutos⁶⁶, lo que sugiere una potencial eficacia en la DF, aunque no se han realizado ensayos a gran escala en este trastorno.

El tegaserod, un agonista parcial de los receptores 5-HT₄ que originalmente fue desarrollado para el síndrome de intestino irritable (SII) con predominio de estreñimiento y para el estreñimiento funcional, demostró tener beneficios en el tratamiento de la DF. Un estudio aleatorizado y controlado con placebo mostró una mejoría del 4.6% en los días con alivio de los síntomas después de 6 semanas de tratamiento en comparación con placebo; sin embargo, aunque estos resultados fueron estadísticamente significativos, el valor clínico es insuficiente para su recomendación⁶⁷. Otro estudio en mujeres con DF que recibían tratamiento concomitante con IBP para la pirosis no demostró beneficios estadísticamente significativos⁶⁸. El tegaserod fue retirado del

mercado en 2008 debido a un presunto aumento de efectos secundarios cardiovasculares, pero la Food and Drug Administration recientemente aprobó su reintroducción para mujeres menores de 65 años con SII con predominio de estreñimiento.

El velusetrag y la renzaprida aún no han sido evaluados en pacientes con DF.

Un metaanálisis que incluyó 10 ensayos clínicos, controlados y comparativos con placebo, que evaluó la eficacia de los agonistas de la serotonina en el tratamiento de la DF, demostró una alta eficacia de estos fármacos para el control sintomático en comparación con placebo⁶⁹. Sin embargo, la selección de los estudios fue muy heterogénea, incluyendo fármacos de diferentes clases y pacientes diagnosticados con diversos criterios, lo que impide establecer conclusiones claras. Por lo anterior, la evidencia que sustenta el empleo de los agonistas de los receptores 5-HT₄ de la serotonina en la DF es escasa, y en algunos casos nula, limitada por los efectos indeseables de algunos de ellos, lo que no permite recomendar su uso.

Agonistas de los receptores 5-HT_{1A} de la serotonina

Los agonistas 5-HT_{1A} inducen relajación gástrica y mejoran los síntomas de DF en pacientes con alteración de la acomodación e hipersensibilidad a la distensión gástrica⁷⁰. En un ensayo clínico controlado en el que los sujetos recibieron buspirona a dosis de 10 mg tres veces al día durante 4 semanas, mejoraron significativamente los síntomas globales e individuales de saciedad temprana, sensación de plenitud posprandial y distensión abdominal superior, pero no se observó mejoría en el dolor ni en el ardor epigástrico, por lo que podría ser más útil en el subgrupo de pacientes con SDP⁷¹. Por el contrario, otro ensayo clínico, controlado y comparativo con placebo, en el que se utilizaron dosis crecientes de buspirona durante 2 meses, no mostró diferencia significativa en el alivio sintomático, en las escalas de ansiedad ni en la calidad de vida en comparación con placebo, pero el número de pacientes incluidos fue pequeño⁷². Una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 10 estudios y 283 pacientes no demostró que la buspirona mejorara los síntomas de DF más que el placebo, aunque los estudios fueron pequeños⁷³.

La tandospirona mostró mejoría significativa en un ensayo clínico controlado y comparativo con placebo de 4 semanas en pacientes con DF llevado a cabo en Japón⁷⁴. Otro estudio aleatorizado y comparativo con

placebo mostró que la tandospirona mejoró eficazmente tanto los síntomas gastrointestinales como la ansiedad en los pacientes con DF⁷⁵. Se ha propuesto que estos efectos terapéuticos pueden estar asociados con la modulación del factor neurotrópico derivado del cerebro y las citocinas inflamatorias que fueron medidas.

Aunque la evidencia que sustenta el empleo de los agonistas de los receptores 5-HT_{1A} en la DF es escasa en comparación con otros fármacos, pueden ser una opción terapéutica en casos seleccionados³.

Neuromoduladores

Los neuromoduladores son moléculas que regulan la actividad de los canales iónicos y potenciales de membrana en las células neurales, estimulando o inhibiendo en forma total o parcial uno o más transportadores o receptores pre- y postsinápticos serotoninérgicos, muscarínicos, colinérgicos o noradrenérgicos, con efectos sobre la motilidad y el tono gastrointestinales, y sobre la acomodación gástrica, con efecto antinociceptivo o sobre el procesamiento central del dolor según el grupo farmacológico⁷⁶⁻⁷⁸. Existen ocho grupos farmacológicos y, de acuerdo con el sitio de acción, pueden ser centrales (todos excepto ligandos delta) o periféricos (ligandos delta)^{76,79}.

Debemos reconocer que la evidencia que sustenta el uso de los neuromoduladores en la DF no es homogénea. Los estudios y las revisiones sistemáticas iniciales agrupaban a estos fármacos en una sola categoría, o los catalogaban como antidepresivos o ansiolíticos, mostrando resultados heterogéneos⁸⁰. El mejor entendimiento de los trastornos de la interacción intestino-cerebro ha podido demostrar que existen diferencias importantes entre grupos, y así lo han confirmado los estudios controlados y los metaanálisis subsecuentes⁸⁰⁻⁸⁵. Considerados como grupo, los neuromoduladores han mostrado ser útiles para el tratamiento de la DF, con un NNT de 6⁸⁰.

Varios estudios han demostrado la utilidad de los antidepresivos tricíclicos en la DF, y son el grupo farmacológico que cuenta con la mejor evidencia. La amitriptilina y la imipramina han demostrado ser superiores al placebo y al escitalopram en el SDE, con un NNT de 6 para mejoría sintomática y de 7 para reducción de los puntajes de dolor⁸¹. Un ensayo clínico controlado en pacientes con SDE, que comparó el efecto del pantoprazol contra una dosis baja de amitriptilina (25 mg por la noche) durante 4 semanas, demostró una mejoría significativa de los síntomas en el grupo tratado con amitriptilina, aunque sin lograr impacto en los

puntajes de estrés psicológico o de ansiedad⁸². Un estudio que incluyó 107 pacientes con DF refractaria al esomeprazol y a la domperidona analizó el efecto de la imipramina frente a placebo, y demostró una mejoría significativa en los puntajes de síntomas globales de dispepsia, con un NNT de 4⁸³. Aunque el incremento de la dosis de imipramina fue gradual, una mayor proporción de los pacientes tratados con el fármaco lo suspendieron por efectos adversos, en comparación con los que recibieron placebo (18 vs. 8%, respectivamente), siendo los más comunes boca seca, estreñimiento y somnolencia. Un estudio clínico, controlado, aleatorizado y comparativo entre nortriptilina y duloxetine demostró la superioridad de la nortriptilina en la mejoría sintomática de pacientes con DF, aunque la duloxetine fue más efectiva para reducir la ansiedad⁸⁴. Los metaanálisis más recientes han confirmado la eficacia de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la DF con NNT bajos^{10,80,85}.

Por el contrario, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina (IRNS) no han mostrado ser superiores al placebo, a los antidepresivos tricíclicos ni a los antidepresivos tetracíclicos para el control sintomático en la DF^{80,86}. Algunas guías consideran a estos grupos como de segunda elección para el control del dolor cuando hay intolerancia a los antidepresivos tricíclicos, pero la evidencia es insuficiente⁸⁷. Su uso puede considerarse en los pacientes con DF que tienen ansiedad (ISRS e IRNS), trastornos obsesivos-compulsivos o depresión (ISRS).

De los antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos tetracíclicos, la mirtazapina ha demostrado ser de utilidad en el SDP, en particular cuando se asocia a pérdida de peso. La mirtazapina fue mejor que el placebo en cuanto a mejoría global, saciedad temprana, calidad de vida y recuperación paulatina de peso, al parecer relacionado con un efecto sobre la relajación fúndica y la acomodación gástrica⁸⁸. Aunque la mirtazapina no logró una eficacia estadísticamente significativa en el metaanálisis de Ford et al.⁸⁰, ha surgido evidencia prometedora y de buena calidad con este fármaco. Un estudio que comparó el efecto de la mirtazapina frente a la nortriptilina en la DF demostró una disminución significativa del dolor epigástrico, los eructos, la distensión y la depresión en el grupo tratado con mirtazapina, sin encontrar diferencias en la ansiedad⁸⁹. Un ensayo clínico y controlado que comparó la mirtazapina junto con el tratamiento tradicional frente a placebo junto con el tratamiento tradicional por 8 semanas demostró que la administración de mirtazapina

mejoró significativamente los síntomas globales de dispepsia, así como los síntomas individuales (plenitud posprandial, saciedad precoz, náuseas y vómitos), la ansiedad y la calidad de vida, y logró un aumento de peso en pacientes con DF⁹⁰.

Las azapironas con efecto antagonista de los receptores 5-HT₁ han demostrado utilidad en el SDP (buspirona) y en el SDE (tandospirona)¹⁰. Además, su efecto parece ir más allá del que ejercen sobre la motilidad gástrica, ya que han mostrado reducir los puntajes de ansiedad en sujetos con DF^{73,75}.

De los antipsicóticos atípicos, la levosulpirida y la sulpirida cuentan con la mejor evidencia en el tratamiento de la DF. Ambos fármacos tienen una acción dual, ya que, además de ser antagonistas de los receptores D₂ y agonistas parciales D₃, son agonistas 5-HT₁ y antagonistas 5-HT₂, por lo que actúan como procinéticos y neuromoduladores. En el metaanálisis de Ford et al.⁸⁰, el grupo de antipsicóticos atípicos mostró un riesgo de persistencia de los síntomas por debajo de la unidad (Riesgo relativo: 0.50; IC 95%: 0.37-0.67), con un NNT de 3 y un número necesario para dañar de 21.

Los anticonvulsivantes no cuentan con estudios clínicos en la DF.

Los ligandos delta pertenecen al grupo de los neurolíticos, pero también han sido clasificados como neuromoduladores de acción periférica con actividad ansiolítica. La pregabalina y la gabapentina se han evaluado en series de casos, estudios abiertos y ensayos clínicos controlados y comparativos contra placebo y en combinación con omeprazol, demostrando mejoría global, así como en la percepción y en el puntaje de síntomas⁹¹⁻⁹³.

Algunos neuromoduladores parecen tener efecto en más de un mecanismo asociado al dolor, incluyendo hipersensibilidad gastroduodenal y visceral, alteración en el procesamiento central del dolor y sobre la acomodación gástrica. El efecto es acumulativo a lo largo de 6 a 8 semanas, tras lo cual se logra el beneficio clínico máximo, que puede estar limitado por la presencia de efectos secundarios, los cuales pueden presentarse desde el inicio del tratamiento, por lo que deben usarse a dosis escalada gradual de acuerdo con la tolerabilidad. La selección del fármaco debe considerar diversos factores, como la efectividad demostrada, la comorbilidad psicológica asociada, los efectos indeseables y la tolerabilidad.

Probióticos y rifaximina

Las evidencias recientes sugieren que el desequilibrio de la microbiota está involucrado en el desarrollo

de la DF⁹⁴. La disbiosis y las alteraciones de la barrera mucosa contribuyen a la inflamación de bajo grado y a la disfunción sensorial, generando síntomas dispépticos que se modifican por factores ambientales como la dieta y el consumo de fármacos, en especial los inhibidores de la secreción del ácido gástrico⁹⁵⁻⁹⁷. En los últimos años ha habido un interés creciente por modular la microbiota como un blanco terapéutico en la DF, y para ello se han utilizado probióticos y rifaximina.

Los probióticos han sido evaluados en múltiples estudios de cohorte y ensayos clínicos controlados utilizando cepas específicas y combinaciones, en forma exclusiva o en asociación con tratamientos convencionales como los procinéticos y los antisecretorios^{98,99}. Algunos probióticos han demostrado cierto beneficio fisiológico o sintomático, pero el diseño de los estudios y la falta de claridad en sus mecanismos de acción impiden obtener conclusiones sólidas y reproducibles. La eficacia de los prebióticos y de los probióticos fue estudiada en un metaanálisis que incluyó exclusivamente ensayos clínicos controlados¹⁰⁰. Los investigadores concluyeron que el uso de probióticos no se asoció con una mejoría significativa en los síntomas de la DF (RR: 1.13; IC 95%: 0.99-1.28; $p = 0.67$). El análisis cuidadoso de estos trabajos muestra heterogeneidad, con diferencias importantes en la cepa, la dosis y la duración del tratamiento, así como en los subgrupos de enfermos, los desenlaces clínicos y las definiciones de mejoría, lo cual impide llegar a conclusiones de calidad.

La utilidad potencial de la rifaximina, un antibiótico sintético y no absorbible, en la DF ha sido explorada en algunos estudios. Un ensayo clínico controlado y comparativo demostró que la administración del antibiótico (400 mg, tres veces al día, por 2 semanas) logró un alivio global de los síntomas dispépticos en una proporción de sujetos significativamente mayor en comparación con placebo (78% vs. 52%; $p = 0.02$), así como mejoría en los eructos y la distensión posprandial a las 4 semanas, principalmente en las mujeres¹⁰¹. Aunque el número de pacientes incluidos fue relativamente pequeño, un aspecto relevante de este estudio fue que se excluyó activamente a los sujetos que tenían síntomas sugestivos o diagnóstico de SII, por lo que la superposición de DF con SII no influyó en los resultados. Otro ensayo clínico y controlado comparó la efectividad de la rifaximina, la mosaprida y la combinación de ambas en el tratamiento de la sobreposición bacteriana en sujetos con DF¹⁰². La rifaximina redujo los gases espirados y alivió algunos síntomas, pero el pequeño número de sujetos estudiados, la

superposición con SII, la elevada tasa de abandono y la falta de un grupo que recibiera placebo hacen difícil interpretar los resultados. Otro pequeño estudio abierto en el que 21 pacientes con DF (con y sin SII) fueron tratados en forma consecutiva con 550 mg de rifaximina, dos veces al día por 10 días, demostró un alivio significativo en los puntajes de la escala de síntomas empleada, sin encontrar aparente influencia de la presencia de SII en los resultados¹⁰³; sin embargo, las obvias limitaciones del estudio limitan su interpretación.

Por lo anterior, el potencial de los probióticos y de la rifaximina es innegable, en especial en aquellos pacientes que presentan sobreposición con SII, pero se requieren más y mejores estudios antes de recomendar su empleo en el tratamiento de la DF.

Compuestos herbolarios y fitofármacos

En años recientes ha habido un incremento en los estudios publicados sobre la potencial utilidad de productos herbolarios en algunos trastornos de la interacción intestino-cerebro, principalmente en la DF^{104,105}. La mayoría de estos productos herbolarios son preparaciones de varios componentes, con una amplia variedad de efectos en la función gastrointestinal, que hasta ahora no contaban con evidencia de alta calidad sobre su eficacia¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. También se ha retomado la investigación formal en la herbolaria a través de la fitofarmacología, que se orienta al estudio de los extractos estandarizados de plantas medicinales. Los fitofármacos son preparados cuya sustancia activa contiene el extracto de una determinada planta o de la combinación de diversas plantas, raíces y vegetales, y su mecanismo de acción es conocido. Por ejemplo, el Rikkunshito (compuesto por ocho hierbas y raíces) disminuye los síntomas dispépticos al promover la relajación adaptativa e incrementar el vaciamiento gástrico. Un metaanálisis reciente que incluyó 5475 pacientes mostro una mayor eficacia del Rikkunshito en comparación con el tratamiento occidental y con el placebo al reducir significativamente la escala de síntomas de dispepsia y mejorar el vaciamiento gástrico¹⁰⁹.

Algunos fitofármacos han sido comercializados y se encuentran disponibles para su uso clínico desde hace varios años. Uno de los que cuenta con mayor número de estudios es el STW-5, un compuesto de nueve hierbas y raíces de origen alemán que ha demostrado mejorar los síntomas de la DF al producir la relajación del fondo y favorecer el vaciamiento gástrico. Varios estudios clínicos, controlados y comparativos contra placebo, así como metaanálisis, han evaluado el STW-5

Tabla 1. Fármacos para el tratamiento de la dispepsia funcional recomendados por la Asociación Mexicana de Gastroenterología³

Grupo	Fármacos disponibles	Acción terapéutica	Observaciones
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol Pantoprazol Lansoprazol Esomeprazol Rabeprazol Ilaprazol Isómeros y formulaciones magnésicas	Inhibición de la secreción de ácido	No hay diferencias significativas en la efectividad de los distintos fármacos en la DF La respuesta es heterogénea Se recomienda evitar sobreprescripción
Antagonistas de los receptores de la dopamina 2	Metoclopramida Domperidona Itoprida Levosulpirida* Cleboprida	Incrementan el tono del esfínter esofágico inferior, favorecen el vaciamiento gástrico y aumentan la motilidad gastrointestinal	Efecto antiemético (metoclopramida, domperidona) Riesgo de síntomas extrapiramidales (metoclopramida), prolongación del intervalo QT y mayor riesgo de arritmia ventricular (domperidona) Hay presentaciones de liberación prolongada disponibles en México (metoclopramida y domperidona) que no han sido evaluadas en la DF La levosulpirida tiene acción dual: procinética y neuromoduladora
Agonistas de los receptores 5-HT ₄	Cisaprida Mosaprida Prucaloprida	Favorecen el vaciamiento gástrico, aceleran el tránsito del intestino delgado y colónico	Precaución por el potencial arritmogénico (cisaprida) Podrían ser útiles en pacientes con sobreposición de DF y estreñimiento
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Acotiamida	Procinético gástrico	Recomendado, pero con evidencia débil y en desarrollo
Neuromoduladores tricíclicos	Amitriptilina Imipramina Nortriptilina [†]	Disminuyen la motilidad gastrointestinal, efecto analgésico visceral	Efectivos a dosis bajas, limitados por efectos secundarios (somnolencia, boca seca, estreñimiento)
Neuromoduladores noradrenérgicos y serotoninérgicos tetracíclicos	Mirtazapina	Aumenta el vaciamiento gástrico, modula la percepción del dolor	Efectiva en SDP, en especial asociado a pérdida de peso Estimula el apetito Causa somnolencia
Neuromoduladores periféricos (ligandos delta)	Gabapentina Pregabalina	Analgésicos viscerales	Ansiolíticos, causan somnolencia Potencial de abuso Usar con precaución en insuficiencia renal
Fitofármacos	STW-5 Menta piperita DA-9701 [‡]	Antiespasmódicos Probable efecto analgésico y sobre la acomodación gástrica	Fármacos multipropósito, potencialmente útiles en pacientes con sobreposición de DF y SII DA-9701 cuenta con estudios de no inferioridad en comparación con itoprida y pantoprazol

*La levosulpirida tiene acción dual: procinética y neuromoduladora (antipsicótico atípico).

[†]La nortriptilina solo está disponible en México combinada con flufenazina.[‡]DA-9701 no se menciona en las recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, pero se incluye en este cuadro por su disponibilidad en México.

DF: dispepsia funcional; SDP: síndrome de distrés posprandial; SII: síndrome de intestino irritable.

en pacientes con DF y han comprobado su eficacia en el control sintomático luego de 4-8 semanas de uso, con un buen perfil de seguridad¹¹⁰⁻¹¹³. Este fitofármaco ha sido descrito como «multipropósito», pues también cuenta con evidencia sobre su efectividad en el tratamiento del SII, por lo que resulta una alternativa práctica en pacientes con sobreposición de DF y SII¹¹⁴⁻¹¹⁷.

El aceite de menta (menta piperita), cuyo principio activo es el mentol, tiene propiedades antiespasmódicas debido a su capacidad para bloquear los canales de calcio del músculo liso intestinal, aunque existe evidencia de otros posibles mecanismos de acción, como la modulación de la sensibilidad visceral y central, y efectos antioxidantes, antiparasitarios,

antifúngicos, moduladores de la microbiota y antiinflamatorios directos^{118,119}. Un metaanálisis que incluyó cinco ensayos clínicos controlados con 578 pacientes evaluó la utilidad de la combinación de aceite de menta piperita y aceite de alcaravea en el tratamiento de la DF, demostrando un alivio significativo en los síntomas globales y el dolor epigástrico (NNT = 3 para ambos objetivos), con buena tolerabilidad y sin efectos indeseables graves¹²⁰. Ya que ha demostrado un buen efecto clínico en el SII¹²¹, podría ser una buena opción terapéutica para aquellos pacientes con sobreposición de DF y SII¹¹⁷.

El DA-9701 es un fitofármaco formulado con extractos etanólicos de *Pharbitidis* (proveniente de las semillas de *Pharbitis nil Choisy*) y del tubérculo de *Corydalis* (proveniente de las raíces de *Corydalis yanhusuo*)¹²². Estas dos hierbas se han utilizado comúnmente en la medicina tradicional de China, Corea y Japón para síntomas abdominales y ginecológicos. Los estudios preclínicos mostraron efectos favorables en el vaciamiento y en la acomodación gástrica, en la motilidad colónica y en la sensibilidad visceral. Los estudios clínicos han mostrado que no es inferior a otras medidas convencionales en el tratamiento de la DF. Un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con 462 pacientes coreanos con DF (Roma II) mostró que el efecto de 30 mg de DA-9701 tres veces al día sobre los síntomas de DF fue similar al de 50 mg de hidrocloruro de itoprida tres veces al día (37% con DA-9701 y 36% con itoprida a las 4 semanas)¹²³. Otro estudio multicéntrico coreano, aleatorizado y doble ciego, que incluyó 389 pacientes con DF (Roma III), mostró que el efecto de 30 mg de DA-9701 tres veces al día sobre los síntomas globales de DF fue similar al de 40 mg de pantoprazol una vez al día (60.5% con DA-9701 y 65.6% con pantoprazol a las 4 semanas)¹²⁴.

Conclusiones

La DF es uno de los padecimientos digestivos más frecuentes en la población general. Es un trastorno complejo, con múltiples factores fisiopatológicos y diversas opciones terapéuticas. El conocimiento apropiado de las diferentes alternativas farmacológicas es de gran relevancia para alcanzar los objetivos terapéuticos que este trastorno impone en la práctica diaria. En la [tabla 1](#) se resumen las opciones farmacológicas recomendadas para el tratamiento de la DF disponibles en México³.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

O. Gómez-Escudero es conferencista para laboratorios Faes Pharma, Carnot y Pometis. R. Carmona-Sánchez y D. Carmona-Guerrero declaran no tener conflictos de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2016;150:1380-92.
2. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, Bielsa-Fernández MV, Coss-Adame E, Hernández-Guerrero AI, et al. Mexican consensus on dyspepsia. Rev Gastroenterol Mex. 2017;82:309-27.
3. Carmona-Sánchez R, Vázquez-Elizondo G, Rodríguez-Leal MA, Gómez-Escudero O, Bielsa-Fernández MV, Coss-Adame E, et al. Recomendaciones de buena práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia funcional. Revisión de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex. 2025; 90: 227-51
4. Gudjonsson H, Oddsson E, Björnsson S, Gunnlaugsson O, Theodors A, Jónasson TA, et al. Efficacy of sucralfate in treatment of non-ulcer dyspepsia. A double-blind placebo-controlled study. Scand J Gastroenterol. 1993;28:969-72.
5. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. Lancet. 2020;396:1689-702.
6. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Harris A, Innes M, et al. Systematic review: antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1215-27.
7. Kumar M, Yachha SK, Aggarwal R, Shukla S, Pandey R, Prasad KN, et al. Healing of chronic antral gastritis: effect of sucralfate and colloidal bismuth subcitrate. Indian J Gastroenterol. 1996;15:90-3.
8. Gonçalves A, Matias M, Salvador JAR, Silvestre S. Bioactive bismuth compounds: is their toxicity a barrier to therapeutic use? Int J Mol Sci. 2024;25:1600.
9. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, Aziz I, Eugenicos MP, Houghton LA, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. Gut. 2022;71:1697-723.
10. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, Yuan Y, Veetil SK, Mahadeva S, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53:8-21.
11. Gwee KA, Lee YY, Suzuki H, Chand Ghoshal U, Holtmann G, Bai T, et al. Asia-Pacific guidelines for managing functional dyspepsia overlapping with other gastrointestinal symptoms. J Gastroenterol Hepatol. 2023;38:197-209.

12. Friesen CA, Neilan NA, Schurman JV, Taylor DL, Kearns GL, Abdel-Rahman SM. Montelukast in the treatment of duodenal eosinophilia in children with dyspepsia: effect on eosinophil density and activation in relation to pharmacokinetics. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 32.
13. Potter MDE, Goodsall TM, Walker MM, Talley NJ. Dual histamine blockade for the treatment of adult functional dyspepsia: a single centre experience. *Gut.* 2020;69:966.
14. Friesen CA, Sandridge L, Andre L, Roberts CC, Abdel-Rahman SM. Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr (Phila).* 2006;45:143-47.
15. Gillen D, McColl KE. Problems related to acid rebound and tachyphylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:487-95.
16. Oh JH, Kwo JG, Jung HK, Tae CH, Song KH, Kang SJ, et al. Clinical practice guidelines for functional dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26:29-50.
17. 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.
18. Nasser-Moghaddam S, Mousavian AH, Kasaean A, Kanno T, Yuan Y, Ford AC, et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Updated systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:1739-49.e2.
19. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Liu XG, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:178-85.
20. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011194.
21. Sud R, Pebbili KK, Desai SA, Bhagat S, Rathod R, Mane A, et al. Dyspepsia — the Indian perspective: a cross-sectional study on demographics and treatment patterns of dyspepsia from across India (Power 1.0 study). *J Assoc Physicians India.* 2023;71:11-2.
22. Samsom M, Verhaegh 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.
23. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:988-1030.
24. Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:307-31.
25. Iwakiri R, Tomimaga K, Furuta K, Masuyama H, Kanke K, Naagahara A, et al. Randomized clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:729-40.
26. Chuah KH, Loo QY, Hian WX, Khoo XH, Panirsheelum S, Jubri NBM, et al. Clinical trial: treatment of functional dyspepsia according to subtype compared with empirical proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2025;61:258-67.
27. Valdovinos-García LR, Villar-Cáñez AS, Huert-Iga FM, Amieva-Balmori M, Arenas-Martínez JS, Bernal-Reyes R, et al. Good clinical practice recommendations for proton pump inhibitor prescription and deprescription. A review by experts from the AMG. *Rev Gastroenterol Mex.* 2025;90: 111-30.
28. Abdel-Aziz Y, Metz DC, Howden CW. Review article: potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53:794-809.
29. Akiyama J, Hosaka H, Kuribayashi S, Moriyasu S, Hisada Y, Okubo H, et al. Efficacy of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, in patients with proton pump inhibitor-refractory acid reflux. *Digestion.* 2020;101:174-83.
30. Anik AH, Proma FA, Saha P, Sarker S. Tegoprazan as a new remedy for gastrointestinal diseases in comparison with its therapeutic predecessors: a mini review. *Curr Drug Res Rev.* 2023 Apr 28. doi: 10.2174/2589977515666230428140741. Online ahead of print.
31. Asaoka D, Nagahara A, Hojo M, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, et al. Efficacy of a potassium-competitive acid blocker for improving symptoms in patients with reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, and functional dyspepsia. *Biomed Rep.* 2017;6:175-80.
32. Scarpignato C, Hunt RH. Potassium-competitive acid blockers: current clinical use and future developments. *Curr Gastroenterol Rep.* 2024;26:273-93.
33. Huh CW, Youn YH, Jung DH, Cha RR, Kim YJ, Jung K, et al. Efficacy of tegoprazan in patients with functional dyspepsia: a prospective, multicenter, single-arm study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2024;30:313-21.
34. Abbasi A, Siddiqui SA, Ram B, Khan JUA, Sheikh K, Ali A, et al. Real-world evidence to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan in gastrointestinal disorders in the Pakistani population. *Cureus.* 2023;15:e48994.
35. Takahashi N, Tegoprazan TY. A novel potassium-competitive acid blocker to control gastric acid secretion and motility. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;364:275-86.
36. Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, Miura Y, Sakamoto H, Yano T, et al. Vonoprazan therapy is as effective for functional dyspepsia without heartburn as acotiamide therapy. *J Gastrointest Liver Dis.* 2023;32:23-9.
37. Huh CW, Youn YH, Jung DH, Cha RR, Kim YJ, Jung KJ, et al. Efficacy of tegoprazan in patients with functional dyspepsia: a prospective, multicenter, single-arm study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2024;30:313-21.
38. Lim HS, Yoon HJ, Jung HK, Hong JT, Yoo MY, Jeong ES. Effects of tegoprazan, potassium-competitive acid blocker, on the gastric emptying and postprandial symptoms in healthy humans. *Dig Dis Sci.* 2025;70:1091-8.
39. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Lacy BE, Andrews CN, et al. Prokinetics for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:233-43.
40. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J. Review article: treatment options for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1134-72.
41. Banani SJ, Lankarani KB, Taghavi A, Bagheri MH, Sefidbakht S, Gera-mizadeh B. Comparison of metoclopramide oral tablets and solution in treatment of dysmotility-like dyspepsia. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65:1057-61.
42. Qi Q, Wang N, Liu H, Li Y. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: an updated systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2023;23:370.
43. Alizadeh-Naeeni M, Saberi-Firooz M, Pourkhajeh A, Taheri H, Malekzadeh R, Derakhshan MH, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication or of ranitidine plus metoclopramide on *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. A randomized, controlled follow-up study. *Digestion.* 2002;66:92-8.
44. Singh I, Bala R, Kaur K. Efficacy and tolerability of levosulpride, domperidone and metoclopramide in patients with non-ulcer functional dyspepsia: a comparative analysis. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:Fc09-12.
45. Arts E, Anthoni H, de Roy G, D'Hollander J, Verhaegen H. Domperidone in the treatment of dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study. *J Int Med Res.* 1979;7:158-61.
46. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:689-96.
47. Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L, Piessevaux H, Arts J, Caenepeel P, et al. A double-blind randomized, multicenter, placebo-controlled study of itopride in functional dyspepsia postprandial distress syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34:e14337.
48. Macarri G, Biasi L, Brunelli E, Marucci L, Svegliati Baroni G. L-sulpride versus metoclopramide in functional dyspepsia: a randomized double-blind study. *Minerva Med.* 1992;83:295-8.
49. Arienti V, Corazza GR, Sorge M, Boriani F, Ugenti F, Biagi F, et al. The effects of levosulpride on gastric and gallbladder emptying in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:631-8.
50. Corazza GR, Tonini M. Levosulpride for dyspepsia and emesis: a review of its pharmacology, efficacy and tolerability. *Clin Drug Invest.* 2000;19:151-62.
51. Sabbatini F, Minieri M, Manzi G, Piai G, D'Angelo V, Mazzacca G. Clinical efficacy and safety of cisapride and clobopride in the management of chronic functional dyspepsia: a double-blind, randomized study. *Ital J Gastroenterol.* 1991;23:1-4.
52. Ogishima M, Kaibara M, Ueki S, Kurimoto T, Taniyama K. Z-338 facilitates acetylcholine release from enteric neurons due to blockade of muscarinic autoreceptors in guinea pig stomach. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;294:33-7.
53. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Bleencow NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
54. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, Imamura H, Kamada T, Shiotani A, 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, e250-1.
55. Xiao G, Xie X, Fan J, Deng J, Tan S, Guo Q, et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:541950.
56. Shrestha DB, Budhathoki P, Subedi P, Khadka M, Karki P, Sedhai YR, et al. Acotiamide and functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2021;13:e20532.
57. Peeters TL, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol.* 1989;257:G470-4.
58. Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, Tack J. Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying. *Gut.* 2005;54:455-60.
59. Zatorski H, Mosinska P, Storr M, Fichna J. Relamorelin and other ghrelin receptor agonists — future options for gastroparesis, functional dyspepsia and proton pump inhibitors-resistant non-erosive reflux disease. *J Physiol Pharmacol.* 2017;68:797-805.

60. Bor A, Kalkan IH, Savarino E, Rao S, Tack K, Pasricha J, et al. Prokinetics-safety and efficacy: The European Society of Neurogastroenterology and Motility/The American Neurogastroenterology and Motility Society expert review Neurogastroenterol Motil. 2024;36:e14774.
61. Sgambato V. The serotonin 4 receptor subtype: a target of particular interest, especially for brain disorders. *Int J Mol Sci*. 2024;25:5245.
62. Zala AV, Walker MM, Talley NJ. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20:221-33.
63. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:745-67.
64. Tack J, Masuy I, Van Den Haute K, Wauters L, Schol J, Vanuytsel Y, et al. Drugs under development for the treatment of functional dyspepsia and related disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28:871-89.
65. Tae CH, Cha RR, Oh JH, Gweon TG, Park JK, Bang KB, et al. Clinical trial: Efficacy of mosapride controlled-release and nortriptyline in patients with functional dyspepsia: a multicenter, double-placebo, double-blinded, randomized controlled, parallel clinical study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30:106-15.
66. Nennstiel S, Bajbouj M, Schmid RM, Becker V. Prucalopride reduces the number of reflux episodes and improves subjective symptoms in gastroesophageal reflux disease: a case series. *J Med Case Rep*. 2014;8:34.
67. Vakil N, Laine L, Talley NJ, Zakko SF, Chey WD, Kralstein J, et al. Tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1906-19.
68. Vakil N, Kianifard F, Bottoli I. Exploratory study of tegaserod for dyspepsia in women receiving PPIs for heartburn. *Arch Drug Inf*. 2008;1:79-88.
69. Jin M, Mo Y, Ye K, Chen M, Liu Y, He C. Efficacy of serotonin receptor agonists in the treatment of functional dyspepsia: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2019;15:23-32.
70. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115:1346-52.
71. 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.
72. Taghvaei T, Elyasi F, Rahbar Z, Neyestani F. Effectiveness of buspirone in patients with functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Middle East J Dig Dis*. 2021;13:302-13.
73. Mohamedali Z, Amarasinghe G, Hopkins CWP, Moulton CD. Effect of buspirone on upper gastrointestinal disorders of gut-brain interaction: a systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2025;31:18-27.
74. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, Yokoyama T, Sawada Y, Inoue 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.
75. Liu L, Yang W, Lu Y, Wang J, Zheng Y, Gu S. Clinical efficacy of tansospirone on functional dyspepsia patients with anxiety: a randomized, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. 2023;68:521-8.
76. Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM, Coss-Adame E, García-Zermeño K, Aquino-Matus J, Jiménez-Pavón J, et al. Recomendaciones de buena práctica clínica para el uso de neuromoduladores en gastroenterología: revisión conjunta de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) y Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad (AMNM). *Rev Gastroenterol Mex*. 2025;90:252-87.
77. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, Simrén M, Tillisch K, Olden K, et al. Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain. *Gastroenterology*. 2016;150:1408-19.
78. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154:1140-71.
79. Gómez-Escudero O, Aquino-Matus J, Valdovinos-García LR. Neuromoduladores: lo que el gastroenterólogo debe saber. En: Gómez-Escudero O, Velarde-Ruiz Velasco JA, Coss-Adame E, editores. *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología, Farmacología I. México: AMS; 2024. p. 179-203.*
80. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66:411-20.
81. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2015;149:340-9.e2.
82. Liu J, Jia L, Jiang SM, Zhou WC, Liu Y, Xu J. Effects of low-dose amitriptyline on epigastric pain syndrome in functional dyspepsia patients. *Dig Dis Sci*. 2021;66:521-5.
83. Cheong PK, Ford AC, Cheung CKY, Ching JYL, Chan Y, Sung JY, et al. Low-dose imipramine for refractory functional dyspepsia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:837-44.
84. Banihashem SS, Mofatioshie SM, Rastegar R, Sadeghi A. Comparing the efficacy of duloxetine and nortriptyline in alleviating the symptoms of functional dyspepsia — a randomized clinical trial. *Front Psychiatry*. 2024;14:1297231.
85. Zhou W, Li X, Huang Y, Xu X, Liu Y, Wang J, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotropic drugs for functional dyspepsia in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e26046.
86. Lacy BE, Saito YA, Camilleri M, Bouras E, DiBaise JK, Herrick LM, et al. Effects of antidepressants on gastric function in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:216-24.
87. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome Foundation Working Team Report. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;154:1140-71.
88. Tack J, Ly HG, Carbone F, Vanheel H, Vanuytsel T, Holvoet L, et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:385-92.
89. Jamshidfar N, Hamdih M, Eslami P, Batebi S, Sadeghi A, Rastegar R, et al. Comparison of the potency of nortriptyline and mirtazapine on gastrointestinal symptoms, the level of anxiety and depression in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16:468-77.
90. Cao L, Li G, Cao J, Li F, Han W. Randomized clinical trial: the effects of mirtazapine in functional dyspepsia patients. *Ther Adv Gastroenterol*. 2025;18:17562848241311129.
91. Kotikula I, Thirungraj N, Pinyopompanish K, Kijdamrongthum P, Leerapun A, Chitapanarux T, et al. Randomised clinical trial: the effects of pregabalin vs placebo on functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54:1026-32.
92. Shafagh-Ardestani MH, Karami-Horestani M, Emami B, Arjmandpour A. Evaluating the effect of oral gabapentin on the improvement of gastrointestinal symptoms in patients with functional dyspepsia resistant to conventional treatments. *Adv Biomed Res*. 2019;8:53.
93. Staller K, Thurler AH, Reynolds JS, Dimisko LR, McGovern R, Skarbinski KF, et al. Gabapentin improves symptoms of functional dyspepsia in a retrospective, open-label cohort study. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53:379-84.
94. Marasco G, Fiocca M, Cremon C, Colecchia L, Maida M, Dajti E, et al. Therapeutic role of probiotics for the treatment of dyspepsia: a review of the literature. *Neurogastroenterol Motil*. 2025:e70057.
95. Brown G, Hoedt EC, Keely S, Shah A, Walker MM, Holtmann G, et al. Role of the duodenal microbiota in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34:e14372.
96. Wauters L, Tito RY, Ceulemans M, Lambaerts M, Accarie A, Rymenans L, et al. Duodenal dysbiosis and relation to the efficacy of proton pump inhibitors in functional dyspepsia. *Int J Mol Sci*. 2021;22:13609.
97. Shanahan ER, Kang S, Staudacher H, Shah A, Do A, Burns G, et al. Alterations to the duodenal microbiota are linked to gastric emptying and symptoms in functional dyspepsia. *Gut*. 2023;72:929-38.
98. Tziatzios G, Gkolfakis P, Leite G, Mathur R, Damoraki G, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Probiotics in functional dyspepsia. *Microorganisms*. 2023;11:351.
99. Koga Y. Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol*. 2022;28:6702-15.
100. Zhang J, Wu HM, Wang X, Xie J, Li X, Ma J, et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19107.
101. Tan VP, Liu KS, Lam FY, Hung IF, Yuen MF, Leung WK. Randomized clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:767-76.
102. Kim YJ, Jo IH, Paik CN, Lee JM. Efficacies of prokinetics and rifaximin on the positivity of a glucose breath test in patients with functional dyspepsia: a randomized trial. *Rev Esp Enferm Dig*. 2023;115:121-7.
103. Shah A, Gurusamy SR, Hansen T, Callaghan G, Talley NJ, Koloski N, et al. Concomitant irritable bowel syndrome does not influence the response to antimicrobial therapy in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 2022;67:2299-309.
104. Carmona-Sánchez RI, Carmona-Guerrero DI. Terapias herbales. En: Gómez-Escudero O, Velarde-Ruiz Velasco JA, Coss-Adame E, editores. *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología, Farmacología I. México: AMS; 2024. p. 223-35.*
105. Báez G, Vargas C, Arancibia M, Papuzinski C, Franco JV. Non-Chinese herbal medicines for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;(6):CD013323.
106. Qiu J, Grana J. Herbal medicines for functional dyspepsia. *Am Fam Physician*. 2024; 109: 313-314.
107. Kim YS, Kim JW, Ha NY, Kim J, Ryu HS. Herbal therapies in functional gastrointestinal disorders: a narrative review and clinical implication. *Front Psychiatry*. 2020;11:1-15.
108. Tan N, Gwee KA, Tack J, Zhang M, Li Y, Chen M, et al. Herbal medicine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: a systematic review with meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;35:544-56.
109. Ko SJ, Park J, Kim MJ, Kim J, Park JW. Effects of the herbal medicine Rikkunshito, for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:64-74.

110. Braden B, Caspary W, Borner N, Vinson B, Schneider AR. Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:632-8, e25.
111. Báez G, Vargas C, Arancibia M, Papuzinski C, Franco JV. Non-Chinese herbal medicines for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;(6):CD013323.
112. Andresen V, Shah A, Fink C, Rabini S, Wargenau M, Holtmann G. Efficacy and safety of STW 5-II for functional dyspepsia treatment: a patient data-based meta-analysis. *Digestion.* 2024;105:166-74.
113. Vinson B, Fink C, Wargenau M, Talley NJ, Holtmann G. Double-blind, randomized, 8-week multicenter study of the efficacy and safety of STW 5-II versus placebo in functional dyspepsia. *JGH Open.* 2024;8:e13054.
114. Malfertheiner P. STW 5 (Iberogast) therapy in gastrointestinal functional disorders. *Dig Dis.* 2017;35(Suppl 1):25-9.
115. Kim YS, Kim JW, Ha NY, Kim J, Ryu HS. Herbal therapies in functional gastrointestinal disorders: a narrative review and clinical implication. *Front Psychiatry.* 2020;11:601.
116. Allescher HD, Burgell R, Malfertheiner P, Mearin F. Multi-target treatment for irritable bowel syndrome with STW 5: pharmacological modes of action. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29:227-33.
117. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Schmulson M, García-Zermeño K, Amieva-Blamori M, Carmona-Sánchez R, et al. Pharmacologic treatment of irritable bowel syndrome. Position statement of the Asociación Mexicana de Gastroenterología, 2024. *Rev Gastroenterol Mex.* 2025;90:77-110.
118. Scarpellini E, Broeders B, Schol J, Santori P, Addarii M, Boccuto L, et al. The use of peppermint oil in gastroenterology. *Curr Pharm Des.* 2023;29:576-83.
119. Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: The physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:738-52.
120. Li J, Lv L, Zhang J, Xu L, Zeng E, Zhang Z, et al. A combination of peppermint oil and caraway oil for the treatment of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:7654947.
121. Alammam N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19:21.
122. Kim YS, Kim JW, Ha NY, Kim J, Ryu HS. Herbal therapies in functional gastrointestinal disorders: a narrative review and clinical implication. *Front Psychiatry.* 2020;11:601.
123. Choi MG, Rhee PL, Park H, Lee OY, Lee KJ, Choi SC, et al. Randomized, controlled, multi-center trial: comparing the safety and efficacy of DA-9701 and itopride hydrochloride in patients with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21:414-22.
124. Jung HK, Lee KJ, Choi MG, Park H, Lee JS, Rhee PL, et al. Efficacy of DA-9701 (Motilitone) in functional dyspepsia compared to pantoprazole: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22:254-63.