

ARTÍCULO ESPECIAL

La medicina integrativa en el manejo de la dispepsia funcional. Papel del preparado herbal STW 5



Juan J. Sebastián-Domingo

Consulta de Trastornos Funcionales Digestivos, Unidad de Gestión Clínica de Digestivo, Hospital General Royo Villanova, Zaragoza, España

Recibido el 30 de mayo de 2013; aceptado el 8 de octubre de 2013
Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Dispepsia;
Medicina complementaria y alternativa;
Fitoterapia;
Helicobacter pylori;
Procinéticos antidepresivos;
STW 5

KEYWORDS

Dyspepsia;
Complementary and alternative medicine;
Phytotherapy;
Helicobacter pylori;
Prokinetics;
Antidepressants;
STW 5

Resumen La dispepsia funcional se define como un conjunto de síntomas, relacionados o no con la ingesta, localizados en el hemiabdomen superior, que se manifiestan en forma de molestia o dolor epigástrico, pesadez posprandial y saciedad precoz, en ausencia de cualquier anomalía orgánica o estructural demostrable. Se desconocen la etiopatogenia y la fisiopatología del proceso, habiéndose implicado trastornos de la motilidad gástrica, hipersensibilidad visceral, factores psicológicos y genéticos, infección por *Helicobacter pylori* e hipersecreción ácida gástrica. Todavía no se dispone de un tratamiento etiológico, por lo que el tratamiento es empírico y basado en los síntomas. Se revisan las principales opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, haciendo especial hincapié en el empleo de ciertos fitofármacos (STW 5), en un intento de integrarlos con la medicina científica oficial. Se propone un algoritmo terapéutico integrativo.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Integrative medicine in the management of functional dyspepsia. Role of the herbal preparation STW 5

Abstract Functional dyspepsia is defined as a group of symptoms, whether related or unrelated to intake, localized in the upper abdomen, that manifest in the form of discomfort or epigastric pain, postprandial fullness and early satiety, in the absence of any demonstrable organic or structural anomaly. The etiopathogenesis and physiopathology of the process are unknown but factors that may be involved include gastric motility disorders, visceral hypersensitivity, psychological and genetic factors, *Helicobacter pylori* infection, and gastric acid hypersecretion. There is still no etiological treatment and consequently treatment is empirical and based on symptoms. This article reviews the main therapeutic options currently available, with special emphasis on the use of certain phytoceuticals (STW 5), in an attempt to integrate with traditional scientific medicine. This article also proposes an integrative therapeutic algorithm.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Correo electrónico: jjsebastian@salud.aragon.es

Introducción

La dispepsia funcional (DF) es un trastorno caracterizado por dolor o malestar en abdomen superior con algunas características asociadas, incluidas sensación de saciedad precoz, plenitud en abdomen superior, distensión abdominal, náuseas, vómitos o eructos, en ausencia de cualquier anomalía estructural demostrable^{1,2}.

Siguiendo los criterios Roma III, se define como la presencia de síntomas que se originan en la región gastroduodenal en ausencia de cualquier enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que pueda explicar los síntomas. En sus guías más recientes se han introducido 2 nuevas subcategorías, a saber: síndrome de distrés posprandial y síndrome de dolor epigástrico³.

Es un proceso sumamente frecuente, que llega a afectar al 20-40% de la población general⁴ —en concreto al 12-15% en una revisión sistemática sobre el tema⁵— y supone hasta el 60% de los pacientes remitidos a las consultas de Digestología⁶.

Se desconocen la etiopatogenia y la fisiopatología del proceso, habiéndose implicado factores como trastornos de la motilidad gástrica, hipersensibilidad visceral, factores psicológicos y genéticos, infección por *Helicobacter pylori* (HP) e hipersecreción ácida gástrica⁶, por lo que todavía no existe un tratamiento etiológico. Por el momento, el tratamiento es empírico y basado en los síntomas, particularmente en el síntoma predominante.

La medicina integrativa (MI), según la definición del *National Centre for Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM; Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa; <http://nccam.nih.gov/>), perteneciente al *National Institutes of Health* (NIH; Institutos Nacionales de la Salud [del Gobierno Americano]; <http://nih.gov/>), es la que combina tratamientos de la medicina convencional, o científica, y de medicina complementaria y alternativa (MCA) sobre las cuales existe alguna evidencia científica de alta calidad sobre su seguridad y eficacia.

A continuación, se revisan los aspectos más destacados de las diferentes opciones terapéuticas en la DF. Por un lado, bajo el enfoque de la medicina occidental, apoyadas en evidencias científicas, y, por otro, mediante el empleo de alguna otra opción, en particular un extracto herbal, también apuntalada en evidencias científicas, para terminar proponiendo un nuevo algoritmo terapéutico integrativo en el que se aúnan ambos enfoques terapéuticos.

Este planteamiento está en línea —y en consonancia— con el último libro publicado por el autor⁷, en el que colabora el Dr. Saz, médico naturista y coordinador del «Curso de Posgrado de Medicina Naturista de la Universidad de Zaragoza», y en el cual impartí las clases de Digestología.

Papel de la erradicación de *Helicobacter pylori* en el manejo de la dispepsia funcional

Actualmente, hay suficientes evidencias científicas que soportan la estrategia de «testar y tratar» la infección por HP como una adecuada aproximación inicial en el manejo de la DF no investigada⁸.

Zhao et al.⁹, en un meta-análisis de 14 ensayos clínicos controlados randomizados (ECA), encuentran una mejoría

de los síntomas dispépticos en el grupo de pacientes erradicados significativamente mayor que en los pacientes del grupo control al final del período de seguimiento (de más de 12 meses), tanto en poblaciones asiáticas, europeas y americanas.

En otro estudio reciente, Lan et al.¹⁰ encuentran que el dolor y el ardor epigástricos es más probable que mejoren tras el tratamiento erradicador en comparación con el placebo. Sin embargo, otros síntomas dispépticos, como las náuseas, los eructos, la saciedad precoz y la plenitud posprandial, no mejoraron.

Todo ello es también aplicable a nivel de atención primaria. En el estudio *Helicobacter Eradication Relief of Dyspeptic Symptoms* (HEROES)¹¹ se pudo comprobar una mejoría sintomática en el 78,1% de los pacientes del grupo tratado con antibióticos, frente al 67,5% en el grupo control ($p=0,02$).

Finalmente, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda testar y tratar la infección por HP como estrategia de manejo inicial en casos de dispepsia no complicada en pacientes menores de 55 años, si la prevalencia de infección por aquel es superior al 10% —como ocurre en nuestro país—. En caso de que la prevalencia sea baja (inferior al 5%), se recomienda el tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones (IBP)¹².

Los procinéticos en la dispepsia funcional

Los diferentes procinéticos utilizados en el manejo de los pacientes dispépticos, incluyendo domperidona^{13,14}, metoclopramida¹⁴ y levosulpirida¹⁵⁻¹⁸, no parecen tener una eficacia significativa en el control de los síntomas. Por el contrario, un mayor número de pacientes tienden a experimentar un alivio completo de los síntomas cuando se lleva a cabo la erradicación de HP¹⁹.

No se conoce con precisión el mecanismo por el cual mejoran los síntomas dispépticos, ya que el aumento de la motilidad y del vaciamiento gástrico que producen no siempre se acompaña de una mejoría de las molestias y, además, pueden producir mejoría sin cambios evidentes en la motilidad digestiva²⁰.

A pesar de la diferenciación en 2 subtipos de dispepsia (distrés posprandial y dolor epigástrico), el mecanismo fisiopatológico exacto que causa los síntomas en un paciente individual sigue siendo difícil de identificar²¹, y tampoco está claro cuál es el mejor tratamiento en cada subtipo, si bien parece que en el primero son los procinéticos²², y los inhibidores de la bomba de protones, en el segundo²³.

Como es bien sabido, en la actualidad ya no se emplea la cisaprida, debido a los efectos adversos graves cardíacos que ocasionaba²⁴, si bien todavía está disponible para uso compasivo.

Se ha descrito que la levosulpirida podría reducir la sensibilidad del estómago en pacientes con DF que tienen una sensibilidad gástrica aumentada, y que podría utilizarse de forma tanto aguda (4 semanas) como crónica (un año)^{15,18}.

Estudios comparativos aleatorizados, doble ciego, de levosulpirida con otros fármacos antagonistas dopaminérgicos, como domperidona o metoclopramida, han mostrado que la levosulpirida parece tener un efecto superior en la

reducción de la intensidad de los síntomas dispépticos y en el tiempo necesario para alcanzar este efecto²⁵.

En base a estos datos, podría ser una buena opción terapéutica, dada la ausencia de otras alternativas que se hayan mostrado eficaces.

Los ansiolíticos y los antidepresivos en el manejo de la dispepsia funcional

En el manejo de la DF se han empleado tanto los antidepresivos tricíclicos (ADT) como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Así como se están acumulando evidencias de que los ADT a bajas dosis son eficaces en el síndrome de intestino irritable²⁶, hay pocos estudios que valoren este tipo de fármacos en el manejo de la DF.

En un ECA japonés²⁷ se evaluó la amitriptilina en pacientes con DF que no habían respondido al tratamiento procinético. Aquella mejoró los síntomas en el 70% de los pacientes, en comparación con el 20% del placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, si bien el escaso número de pacientes (27) incluidos en el estudio resta validez al mismo.

En otro ECA más reciente, Braak et al.²⁸ encontraron que la amitriptilina mejoraba de forma significativa y en especial las náuseas en pacientes con DF.

Para ayudar a determinar si los antidepresivos son verdaderamente eficaces en la DF, actualmente se está llevando a cabo un gran estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (*Functional Dyspepsia Treatment Trial* [FDTT]), que incluye a 400 pacientes y en el que se están comparando la eficacia de un ISRS (escitalopram, 10 mg), un ADT (amitriptilina, 50 mg) y placebo durante 12 semanas en pacientes con DF²⁹. Los primeros resultados deberían estar disponibles en 2014.

Hasta la fecha, hay un solo ECA publicado utilizando un ISRS (venlafaxina) en la DF, en el que no se encontraron diferencias significativas con el placebo después de 8 semanas de tratamiento (37% en el grupo ISRS y 39% en el de placebo)³⁰.

Hojo et al.³¹ realizaron un metaanálisis de 90 artículos publicados sobre el tratamiento de la DF con ansiolíticos y antidepresivos, de los que seleccionaron 13, con un total de 1.717 pacientes. En 11 de los 13 estudios, los síntomas dispépticos mejoraron significativamente con estos tratamientos. Previamente, Jackson et al.³², en otro metaanálisis de 12 ensayos clínicos controlados, habían llegado a las mismas conclusiones, afirmando que los agentes tricíclicos son más eficaces que los ISRS en el tratamiento del dolor neuropático asociado a las DF.

Hasta aquí se han expuesto las opciones terapéuticas farmacológicas convencionales que se están empleando de forma más habitual en el manejo de la DF. Pero hay algunas más, menos convencionales, en general poco conocidas y utilizadas en nuestro país, pero no por ello menos eficaces y seguras, además de estar apoyadas en evidencias científicas.

Me estoy refiriendo a algunas terapias herbales, también llamados fitofármacos, poco conocidos e infravalorados en nuestro país pero no así en otros como Alemania y Estados Unidos, donde tienen cierto predicamento, en particular el preparado STW 5.

En general, como ha quedado expuesto a lo largo de esta sucinta revisión, la ganancia terapéutica que se puede conseguir en la DF con el empleo de los diferentes fármacos es más bien modesta y pasajera, dado que es un tratamiento sintomático, y no está exenta de efectos adversos.

En este sentido, los fitofármacos tienen la ventaja de que no suelen presentar efectos secundarios y su eficacia es similar a la de muchos de los preparados referidos, por lo que con ellos es más fácil que se cumpla el aforismo hipocrático *primum non nocere*. Considero que, al menos, merecen una oportunidad, y justo es reconocer sus posibles beneficios.

Dentro de este planteamiento, el preparado herbal más estudiado y utilizado es el STW 5, también llamado Iberogast, sobre el que puede encontrarse una abundante literatura. Realizando una búsqueda en la base de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), empleando los descriptores MeSH (Medical Subject Headings) *iberogast OR STW 5 AND dyspepsia* —en título— ((*iberogast*[ti] OR *STW 5*[ti]) AND *dyspepsia*[ti]), se recuperan 11 estudios clínicos publicados, 7 de ellos en inglés y 4 en alemán), a fecha 30 de septiembre de 2013.

El preparado STW 5, recientemente comercializado en nuestro país, es un extracto de varias plantas medicinales, en concreto *Iberis amara*, angélica (*Angelica radix*), cardo mariano (*Silybi mariani fructus*), celidonia (*Chelidonium herba*), alcaravea (*Carvi fructus*), regaliz (*Liquiritiae radix*), menta (*Menthae piperitae folium*), melisa (*Melissae folium*) y manzanilla (*flos matricariae*) —extraído de MeSH Database.

El ingrediente activo principal, *Iberis amara*, actúa específicamente en el tono gastrointestinal, modulando la actividad peristáltica. Dependiendo de la situación fisiopatológica de base, el preparado STW 5 ejerce un efecto espasmolítico, inhibiendo la contracción del músculo liso gastrointestinal, o tonificante, en el músculo relajado³³⁻³⁵, por lo que parece tener también efectos positivos en el síndrome del intestino irritable^{33,34}, que se asocia frecuentemente con la DF.

A nivel gástrico, este preparado actúa tanto a nivel de la secreción ácida como a nivel de la motilidad antropíloro-duodenal: esta formulación ha demostrado actividad anti-ulcerogénica asociada con reducción de la secreción ácida, aumento de la secreción de mucina, aumento de la liberación de prostaglandina E₂ y disminución de la liberación de leucotrienos, todo lo cual neutraliza el efecto ulcerogénico de la indometacina, actuando como un agente gastroprotector³⁶.

Por otro lado, se ha confirmado que también afecta a la motilidad gástrica, aumentando la relajación del estómago proximal y la motilidad antral, a la vez que retrasa ligeramente el vaciamiento gástrico de líquidos —sin efectos sobre la motilidad pilórica y duodenal y el vaciamiento de sólidos—, y ambos efectos son miogénicos³⁷. Las acciones combinadas de los componentes individuales del preparado STW 5 producen un efecto inhibitorio en el estómago proximal y excitatorio en el estómago distal, lo que puede contribuir al alivio de los síntomas en algunos pacientes con DF³⁸.

Por estos efectos y sus mecanismos de acción, esta formulación fitoterápica tiene propiedades procinéticas con una eficacia equivalente a cisaprida en el tratamiento de pacientes con DF tipo dismotilidad o distrés posprandial³⁹.

Ello parece explicarse por la gran afinidad selectiva de sus componentes a unirse a receptores opiáceos, muscarínicos M₃ y 5HT₄⁴⁰.

En cuanto a los estudios clínicos realizados con el preparado, se han llevado a cabo 4 ECA específicamente diseñados con Iberogast[®]^{37,39,41,42} —el último en alemán—, 3 metaanálisis⁴³⁻⁴⁵ —el último también en alemán— y otras 2 revisiones sistemáticas basadas en la evidencia^{46,47} —ambas en alemán—, es decir, todos ellos con un nivel de evidencia 1 (clasificación SIGN), que ponen de manifiesto que este preparado herbal reduce significativamente los síntomas de DF en los pacientes en comparación con placebo, y con una eficacia terapéutica equiparable a la de varios procinéticos (metoclopramida y cisaprida).

Otra ventaja de este preparado es que se dirige solo al tracto gastrointestinal y al sistema nervioso entérico, y no al sistema nervioso central. Debido a su acción dual específica, su eficacia clínicamente demostrada y su buena tolerabilidad, el preparado STW5 puede ser una buena opción y elegible en el tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales y síntomas correspondientes⁴⁷.

Finalmente, en lo que respecta a la seguridad clínica de este fitofármaco, diferentes estudios⁴⁸ confirman la misma y su buen perfil de tolerabilidad, con una incidencia de efectos

adversos de 0,04%, por lo que puede utilizarse también en niños y adolescentes⁴⁹.

Terapia psicológica

Se ha constatado que la terapia psicológica tiene efectos positivos sobre los síntomas dispépticos. Los datos obtenidos hasta el momento permiten afirmar que la hipnosis, la psicoterapia dinámica interpersonal y la terapia cognitivo-conductual⁵⁰⁻⁵², además de la psicoterapia psicoanalítica⁵³, tienen efectos beneficiosos en la reducción de los síntomas dispépticos, por lo que parecen terapias prometedoras en este proceso.

Tras todo lo dicho y argumentado, podría proponerse un nuevo algoritmo terapéutico en los casos de DF (con endoscopia normal, realizada si fuera preciso) que tuviera también en cuenta este fitofármaco, cuya utilidad ha quedado bien demostrada en los diferentes estudios científicos que se han consignado.

Teniendo en cuenta que en nuestro país la prevalencia de infección por HP es > 10%, el algoritmo propuesto sería el que aparece en la [figura 1](#).

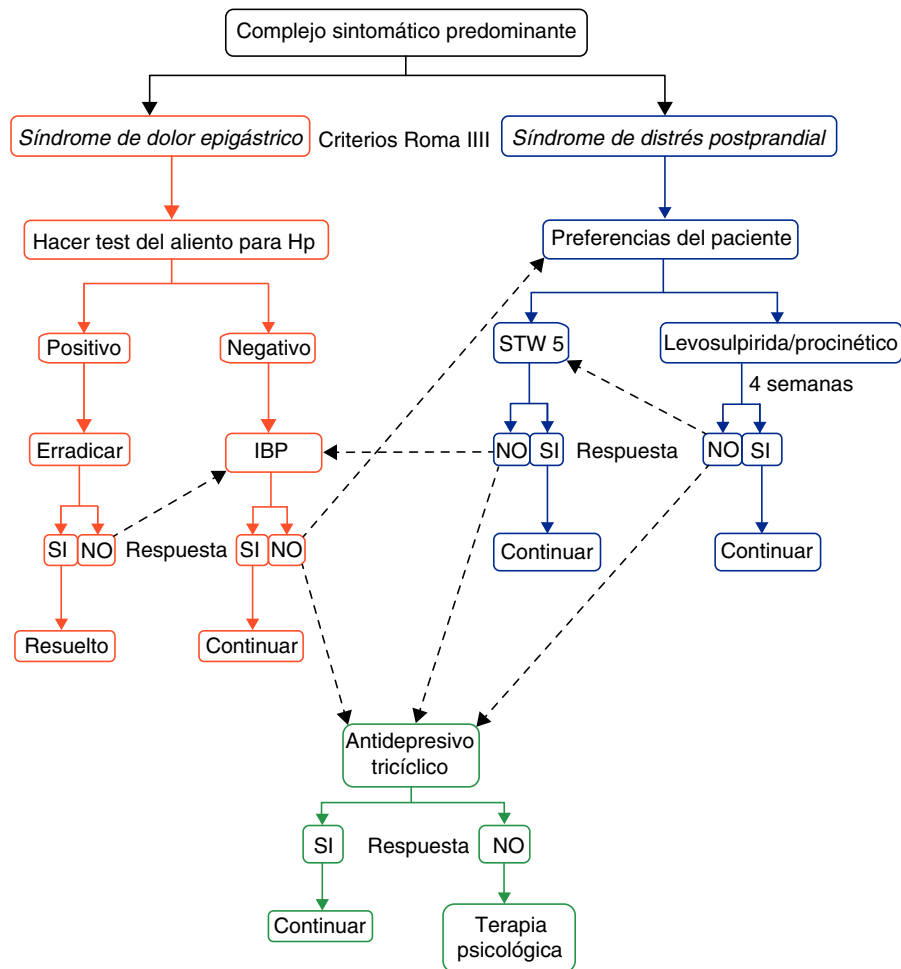


Figura 1 Propuesta de algoritmo terapéutico integrativo de manejo de la dispepsia funcional. © Juan J. Sebastián.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466–79.
- Mearin F, Calleja JL. Definiendo la dispepsia funcional. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103:640–7.
- Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrilas PJ, Rentz AM, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: Results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:543–52.
- El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:643–54.
- Oshima T, Miwa H. Treatment of functional dyspepsia: Where to go and what to do. *J Gastroenterol*. 2006;41:718–9.
- Futagami S, Shimpuku M, Yin Y, Shindo T, Kodaka Y, Nagoya H, et al. Pathophysiology of functional dyspepsia. *J Nippon Med Sch*. 2011;78:280–5.
- Saz Peiró P, Sebastián Domingo JJ. Aparato digestivo. Aspectos científicos y medicina naturista. Una visión integral. Zaragoza: Prensas Universitarias de Zaragoza; 2007. p. 978–84.
- Halder SLS, Talley NJ. Treatment of functional dyspepsia. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2005;8:325–36.
- Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy on Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies With 12-Month Follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2013. [Epub].
- Lan L, Yu J, Chen YL, Zhong YL, Zhang H, Jia CH, et al. Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3242–7.
- Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, Mazzoleni F, Uchoa DM, de Bona LR, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*. 2011;171:1929–36.
- Talley NJ, Vakili NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129:1756–80.
- Gallo A, Giovinalle M, Fannesu C, Covino M, Montalto M, Gasbarrini G. Comparison of a new medical device with domperidone in functional dyspepsia: A randomized cross-over, controlled study. *Minerva Med*. 2011;102:133–9.
- Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, et al. Treatment of functional dyspepsia with serotonin agonists: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1566–70.
- Distrutti E, Fiorucci S, Hauer SK, Pensi MO, Vanasia M, Morelli A. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:613–22.
- Mearin F, Rodrigo L, Pérez-Mota A, Balboa A, Jiménez I, Sebastián JJ. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: A randomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:301–8.
- Lozano R, Concha MP, Montealegre A, de Leon L, Villalba JO, Esteban HL, et al. Effectiveness and safety of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:149–55.
- Serra J. Levosulpirida en el manejo de la dispepsia funcional y la gastroparesia. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:586–90.
- Ang TL, Fock KM, Teo EK, Chan YH, Ng TM, Chua TS, et al. *Helicobacter pylori* eradication versus prokinetics in the treatment of functional dyspepsia: A randomized, double-blind study. *J Gastroenterol*. 2006;41:647–53.
- Davis RH, Clench MH, Mathias JR. Effects of domperidone in patients with chronic, unexplained upper gastrointestinal symptoms: A double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. 1988;33:1505–11.
- Hernando-Harder AC, Franke A, Singer MV, Harder H. Functional dyspepsia. New pathophysiologic knowledge with therapeutic implications. *Medicina (B Aires)*. 2007;67:379–88.
- Monés Xiol J. Trastornos funcionales digestivos. En un paciente con dispepsia funcional con predominio de saciedad precoz y digestión pesada, ¿qué tratamientos han demostrado ser eficaces? *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:461–3.
- Balboa A. Trastornos funcionales. En un paciente con dispepsia funcional con predominio de dolor epigástrico, ¿qué tratamientos han demostrado ser eficaces? *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:538–9.
- Enger C, Cali C, Walker AM. Serious ventricular arrhythmias among users of cisapride and other QT-prolonging agents in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11:477–86.
- Corazza GR, Biagi F, Albano O, Bianchi Porro G, Cheli R, Mazzacca G, et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: A multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol*. 1996;28:317–23.
- Ford AC, Talley N, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2009;58:365–7.
- Otaka M, Jin M, Odashima M, Matsuhashi T, Wada I, Horikawa Y, et al. New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21 Suppl 2:42–6.
- Braak B, Klooker TK, Wouters MM, Lei A, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Randomised clinical trial: The effects of amitriptyline on drinking capacity and symptoms in patients with functional dyspepsia, a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:638–48.
- Talley NJ, Locke 3rd GR, Herrick LM, Silvernail VM, Prather CM, Lacy BE, et al. Functional Dyspepsia Treatment Trial (FDTT): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of antidepressants in functional dyspepsia, evaluating symptoms, psychopathology, pathophysiology and pharmacogenetics. *Contemp Clin Trials*. 2012;33:523–33.
- Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, de Boer WA, van den Hazel S, Tan AC, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:746–52.
- Hoyo M, Miwa H, Yokoyama T, Ohkusa T, Nagahara A, Kawabe M, et al. Treatment of functional dyspepsia with anti-anxiety or antidepressant agents: Systematic review. *J Gastroenterol*. 2005;40:1036–42.
- Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: A meta-analysis. *Am J Med*. 2000;108:65–72.
- Strathmann D. Bitterer Bauernsenf bei funktionellen Magen-Darm-Störungen. *Z Phytother*. 1983;4:734.
- Ammon HP, Kelber O, Okpanyi SN. Spasmolytic and tonic effect of Iberogast (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine*. 2006;13 Suppl 5:67–74.
- Heinle H, Hagelauer D, Pascht U, Kelber O, Weiser D. Intestinal spasmolytic effects of STW5 (Iberogast) and its components. *Phytomedicine*. 2006;13 Suppl 5:75–9.
- Khayyal MT, Seif-el-Nasr M, el-Ghazaly MA, Okpanyi SN, Kelber O, Weiser D. Mechanisms involved in the gastro-protective effect of STW5 (Iberogast) and its components against

- ulcers and rebound acidity. *Phytomedicine*. 2006;13 Suppl 5: 56–66.
37. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A, Maddox AF, Jones KL, Schemann M, et al. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antro-pyloro-duodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1276–83.
 38. Schemann M, Michel K, Zeller F, Hohenester B, Rühl A. Region-specific effects of STW 5 (Iberogast) and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine*. 2006;13 Suppl 5:90–9.
 39. Rösch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol*. 2002;40:401–8.
 40. Simmen U, Kelber O, Okpanyi SN, Jaeggi R, Bueter B, Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine*. 2006;13 Suppl 5:51–5.
 41. Braden B, Caspary W, Börner 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. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21: 632–8.
 42. Madisch A, Melderis H, Mayr G, Sassin I, Hotz J. A plant extract and its modified preparation in functional dyspepsia. Results of a double-blind placebo controlled comparative study. *Z Gastroenterol*. 2001;39:511–7.
 43. Gundermann KJ, Godehardt E, Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: A meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Adv Ther*. 2003;20:43–9.
 44. Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: Phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1279–87.
 45. Gundermann KJ, Godehardt E, Ulbrich M. The efficacy of a combination herbal medicine in the treatment of functional dyspepsia. Meta-analysis of randomized double-blind studies on the basis of a valid gastrointestinal symptom profile. *MMW Fortschr Med*. 2004;146 Suppl 2:71–6.
 46. Holtmann G, Adam B, Vinson B. Evidence-based medicine and phytotherapy for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A systematic analysis of evidence for the herbal preparation Iberogast. *Wien Med Wochenschr*. 2004;154:528–34.
 47. Saller R, Pfister-Hotz G, Iten F, Melzer J, Reichling J. Iberogast: A modern phyto-therapeutic combined herbal drug for the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract (dyspepsia, irritable bowel syndrome)—from phytomedicine to 'evidence based phytotherapy.' A systematic review. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2002;9 Suppl 1:1–20.
 48. Ottillinger B, Storr M, Malfertheiner P, Allescher HD. STW 5 (Iberogast®)—a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163:65–1072.
 49. Perez ME, Youssef NN. Dyspepsia in childhood and adolescence: Insights and treatment considerations. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9:447–55.
 50. Tobón S, Vinaccia S, Sandín B. Tratamiento psicológico de la dispepsia funcional: un análisis crítico. *Terapia Psicológica*. 2003;21:173–82.
 51. Nunez Rojas AC, Tobon S, Vinaccia S, Sandín B. Evaluación y terapia psicológica en la dispepsia funcional. *Terapia Psicológica*. 2006;24:149–60.
 52. Tobon S, Sandín B, Vinaccia S, Nunez Rojas AC. La dispepsia funcional: aspectos biopsicosociales, evaluación y terapia psicológica. *Suma Psicológica*. 2008;15:199–216.
 53. Faramarzi M, Azadfallah P, Book HE, Tabatabaei KR, Taheri H, Shokri-Shirvani J. A randomized controlled trial of brief psychoanalytic psychotherapy in patients with functional dyspepsia. *Asian J Psychiatr*. 2013;6:228–34.