

7  
2 ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA.  
DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES

HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
I. S. S. S. T. E.

MANEJO COMPARATIVO DE LOS TRANSTOR EN LA  
MOTILIDAD ESOFAGICA CON CISAPRIDA Y  
METOCLOPRAMIDA.

TESIS DE POST-GRADO QUE PARA OBTENER EL  
TITULO DE :

ESPECIALISTA EN CIRUGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A:

DR. CARLOS JAVIER MONTOYA TORRES.

ASESOR DE TESIS: DR. ALEJANDRO AMADOR SILVA

MEXICO, D.F.

DICIEMBRE DE 1990

**FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Material y Metodós.....	5
Resultados.....	7
Analisis.....	20
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24

## RESUMEN

Se estudiaron 19 pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, 6 de estos asociados con hernia hiatal; se formaron 2 grupos: grupo I de 10 pacientes, tratados con metoclopramida a 0.1mg/kg/dosis y el grupo II de 9 pacientes, -- tratados con cisaprida a 0.2mg/kg/dosis, 3 veces al día. Los antecedentes prenatales y perinatales no fueron estadísticamente significativos. Se registraron como variables datos clínicos, radiográficos y endoscópicos, con control a los 3 y 6 meses. Ambas drogas mostraron mejoría en todos ellos y se observó que la cisaprida fué aparentemente más efectiva en menos tiempo.

## I N T R O D U C C I O N

Es probable que Bright (1) describiera por vez primera en 1836 la hernia hiatal en la autopsia de una mujer de 18 años. Posteriormente, diversos autores describieron las lesiones esofágicas (2), esofagitis péptica (3), y la estenosis esofágica sin describir su patogénesis hasta 1935 cuando Winkelstein (4) describió por primera vez el síndrome de reflujo gastroesofágico, siendo Allison en 1943 (2), basado en la patogénesis y fisiopatología de dicha entidad quien sugirió la reparación anatómica de la hernia hiatal. En 1947, Neuhauser y Berenberg (5) reportaron una falla en la pinza del diafragma, llamandole "calasia" y propusieron la terapia postural para el reflujo. El avance radiológico en el decenio de 1970 ejerció un efecto importantísimo sobre los criterios del reflujo gastroesofágico en lactantes y niños (6).

Actualmente se sabe ampliamente que la principal barrera para evitar el reflujo gastroesofágico, es el esfínter esofágico inferior. Aunque anatómicamente no existe como tal, fisiológicamente esta dado por la presión positiva intraabdominal y del fundus gástrico, por la presión negativa intratorácica (7) y por la presión de "cierre" hermético de la mucosa esofágica (8). El esfínter esofágico inferior responde a diversos estímulos químicos, nerviosos y mecánicos, pero su interrelación compleja, se desconoce. Boix-Ochoa y Canals en 4026 manometrías demostraron una maduración gradual del es--

finter esofágico inferior, encontraron un mecanismo efectivo a la 6-7a. semana de vida, independientemente de la edad gestacional (9).

Clinicamente es una entidad que no tiene una etiología -- bien fundamentada y se manifiesta por 3 grupos de síntomas: los que resultan del vómito; como pérdida de peso y rumiación, de la esofagitis; como pirosis, cólico, hemorragia, anemia, anorexia, disfagia, enteropatía con pérdida proteínica, síndrome de Sandifer, y por último los que surgen del -- síndrome de aspiración; paro respiratorio, neumonitis, bronquitis, asma, tos crónica, ronquera, convulsiones, irritabilidad, hipotonía y arritmias.

Su diagnóstico se lleva a cabo mediante valoración clínica (10), radiológica (11), endoscópica (12), manométrica (13) y con medición de pH esofágico (14-16).

El tratamiento médico que se utiliza en estos pacientes -- hasta la fecha no ha sido del todo satisfactorio, presenta complicaciones tan severas como esofagitis de intensidad variable, estenosis, desnutrición e incluso apnea y muerte súbita, lo que nos motivó para la realización de este estudio comparativo, donde el objetivo es valorar la metoclopramida, procinético con efectos colaterales (17-19), contra la cispripida, también procinético que solo tiene como efecto secun-

dario la diarrea (20), y su acción más específica es en el esófago donde actúa sobre los plexos mientéricos, estimula los movimientos propulsivos y aumenta el tono del esfínter esofágico inferior sin estimular la producción de jugos gástricos (21).

Igualmente se analizó si algún evento durante el primer trimestre del embarazo, como sería ingesta de medicamentos o amenaza de aborto, algún hallazgo en la etapa del recién nacido, como prematurez, asfixia, hiperbilirrubinemia o infección, pudieran influir como factores etiológicos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, comparativo y prospectivo de los pacientes con trastornos en la motilidad esofágica en un período comprendido del mes de Septiembre de 1989 al mes de Agosto de 1990.

Se incluyeron todos los pacientes lactantes que no hubiesen recibido tratamiento previo con los siguientes diagnósticos: enfermedad por reflujo gastroesofágico con grados I a IV, hernia hiatal por deslizamiento, alteraciones neurológicas, cardiópatas con trastornos en la motilidad esofágica, y por último, los que tuvieron vómito de causa no determinada.

Se analizaron: antecedentes prenatales y perinatales, trastornos neurológicos, edad, sexo, manifestaciones clínicas. - como: vómito, regurgitaciones, tos nocturna e infecciones de vías respiratorias bajas, así como la repercusión en el estado nutricional, y los estudios de gabinete, como: la serie esófago gastro-duodenal y la endoscopia.

Se formaron dos grupos al azar; el grupo I de 10 pacientes tratados con metoclopramida a 0.1mg/kg/dosis o 0.5mg/kg/día en 3 o 4 dosis. El grupo II, constituido por 9 pacientes, - recibió cisaprida a dosis convencionales de 0.2 - 0.3mg/kg/dosis cada 8 horas. Además todos los pacientes recibieron

manejo complementario con: dieta fraccionada y espesada con cereal, posición a 30 grados en lactantes menores durante - las 24 horas del día y gel de hidróxido de aluminio y magnesio a dosis de 0.5ml/kg/dosis 3 veces al día.

En ambos grupos se efectuó serie esófago gastro-duodenal inicial y de control a los 3 y 6 meses de manejo. Se utilizó la clasificación de McCauley opara valorar el grado de reflujo (11).

Al finalizar el tratamiento se realizó endoscopia esofági-ca para determinar el grado de esofagitis, clasificándolo de acuerdo a su intensidad según Savary y Milleren (12), y en caso necesario se tomó biopsia de la mucosa.

## R E S U L T A D O S

En el período de un año comprendido de Septiembre de 1989 al mes de Agosto de 1990, se vieron un total de 42 pacientes con trastornos de la motilidad esofágica, completaron el tratamiento y seguimiento solo 19 pacientes que son los sujetos de estudio.

Predominó el sexo masculino con 12 pacientes, sobre el femenino con 7, en relación de 1.7:1. La edad varió de 1 mes a 29 meses, con un promedio de 10.1 meses.

Se registraron los antecedentes prenatales y perinatales, encontrando prematuridad en 10 de los 19 casos, cuadro 1; en 3 madres hubo amenaza de aborto y se trataron con reposo, cuadro 2; en 2 madres hubo ingesta de medicamentos en el primer trimestre del embarazo; en 3 casos se encontró algún problema neurológico. La asfixia perinatal, valorada de acuerdo al APGAR al minuto, se presentó en 4 de los 19 pacientes en estudio y la infección neonatal se reportó en 3 de 19. Así pues, las pruebas de tendencia central realizadas con los datos mencionados no fueron significativas.

De los datos clínicos valorados: la pirosis y la sensación de ahogo no fueron reportados, debido a la edad de los pacientes. Solo hubo 1 paciente con dolor retroesternal, 1 -

Cuadro 1.- Incidencia de prematurez en pa-  
cientes con trastornos en la motilidad e-  
sofágica. Fuente: Archivos de cirugía pe-  
diátrica, H.R."20 de Noviembre", ISSSTE.

	POSITIVO	NEGATIVO	
GRUPO I	4	6	10
GRUPO II	6	3	9
T O T A L	10	9	19

Cuadro 2.- Incidencia de amenaza de abor-  
to en las madres de los niños con trastornos  
en la motilidad esofágica. Fuente: Archivos  
de cirugía pediátrica, H.R."20 de Noviembre"  
ISSSTE.

	POSITIVO	NEGATIVO	
GRUPO I	1	9	10
GRUPO II	2	7	9
T O T A L	3	16	19

con tortícolis espasmódica y 2 con crisis asmátiforme, que por el tamaño de la muestra referida, estos hallazgos no fueron de valor.

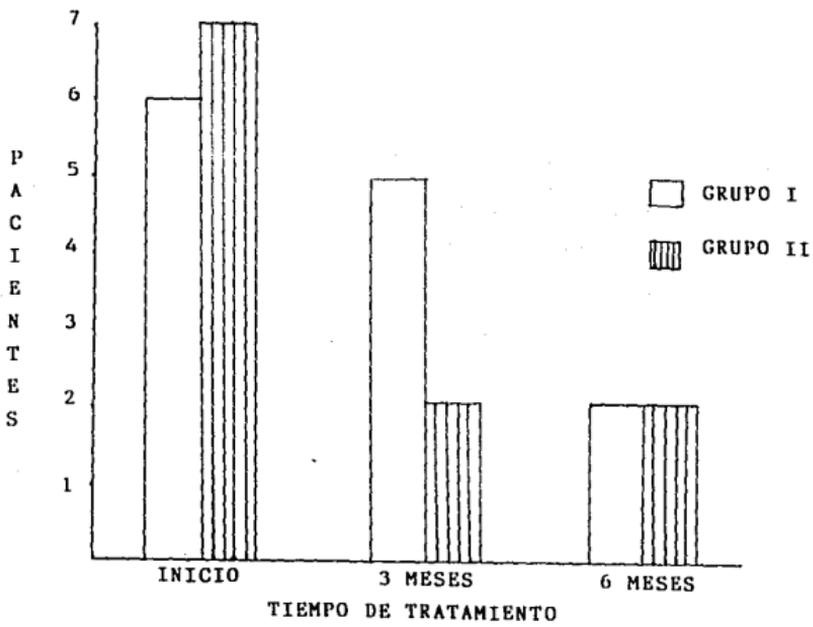
El vómito en ambos grupos se presentó en 13 de los 19 pacientes y al grupo I le correspondieron 6 casos de los cuales solo 2 persistieron al término del tratamiento. De este grupo, 1 paciente no completó el tratamiento y requirió de cirugía por persistir con reflujo grado IV a los 3 meses de manejo. En el grupo II, lo presentaron 7 de los 9, y se logró abatir en 5 a los 3 meses del tratamiento, gráfica 1.

Al iniciar el estudio 8 de 19 pacientes tenían tos nocturna. Del grupo I, la presentaron 5 de los 10 y llegó a controlarse en 3 al concluir el estudio. En el grupo II, solo 3 niños se refirieron con la sintomatología, de los cuales desapareció en 2 a los 3 meses y en todos al término del estudio, gráfica 2.

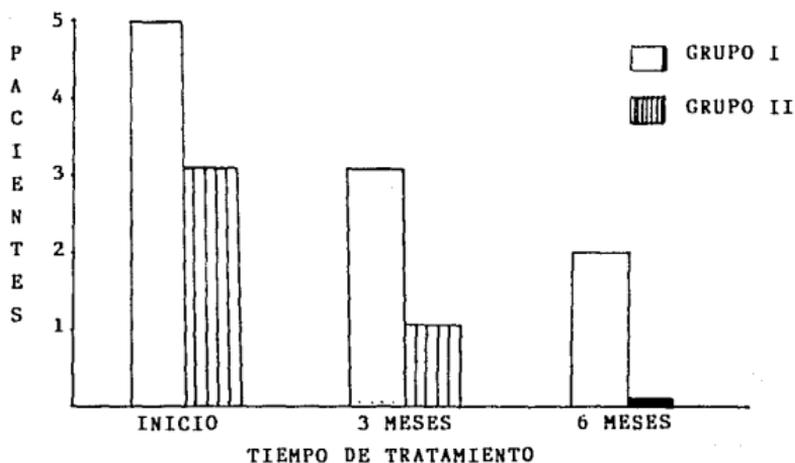
La regurgitación se presentó en 12 pacientes. Fueron 6 en el grupo I que disminuyeron a 2 al finalizar. En el grupo II hubo 6 casos inicialmente y al término solo 1 paciente persistió con el síntoma, gráfica 3.

A las infecciones de vías aéreas bajas, les correspondió -

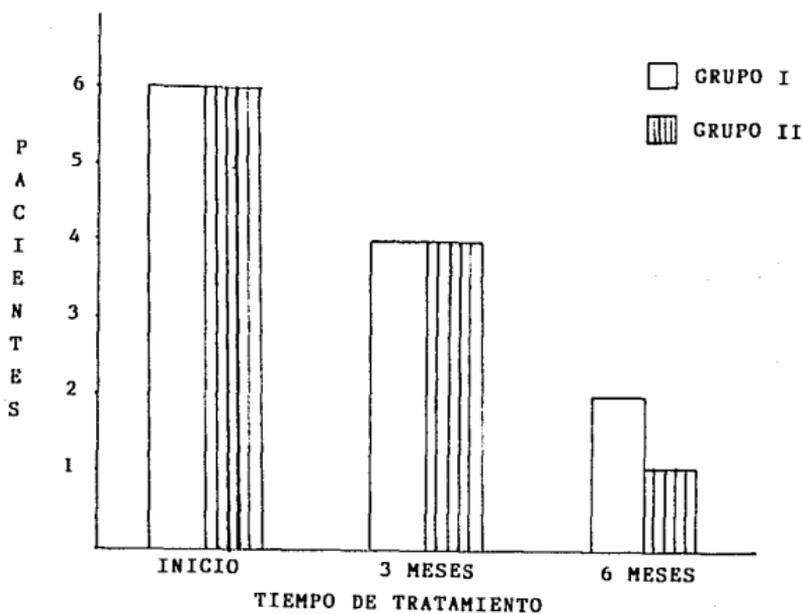
Gráfica 1.- Evolución del vómito en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico tratados con metoclopramida y cisaprida. Fuente: Archivos de cirugía pediátrica. H.R. "20 de Noviembre", ISSSTE.



Gráfica 2.- Evolución de la tos nocturna en pacientes con trastornos de la motilidad esofágica. Fuente: Archivos de cirugía pediátrica, H.R."20 de Noviembre", ISSSTE.



Gráfica 3.- Evolución de la regurgitación en pacientes tratados con metoclopramida y cisaprida.  
Fuente: Archivos de cirugía pediátrica. H.R."20 de Noviembre", ISSSTE.



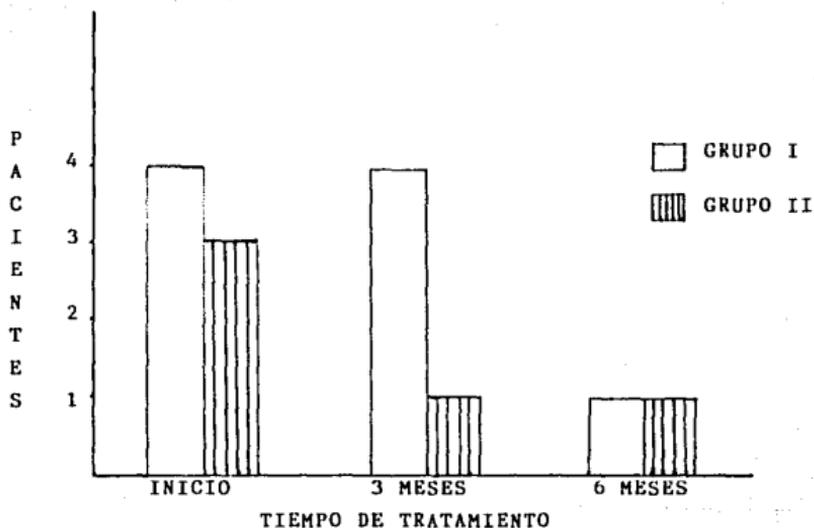
un 36.8% del global. Hubo 4 de 10 pacientes en el grupo I - que persistieron igual a los 3 meses de evolución y disminuyó a un caso a los 6 meses. En el grupo II de los 3 lactantes que las presentaron, solo 1 persistió a los 3 y 6 meses de tratamiento y requirió de cirugía posterior al estudio - por no presentar mejoría, gráfica 4.

El estado nutricional en 6 pacientes estuvo alterado. La gráfica 5 muestra la evolución del grupo I, observándose solo 3 pacientes con desnutrición y únicamente 1 mostró mejoría. El grupo II se ejemplifica en la gráfica 6 donde vemos que los 3 pacientes con desnutrición mejoraron.

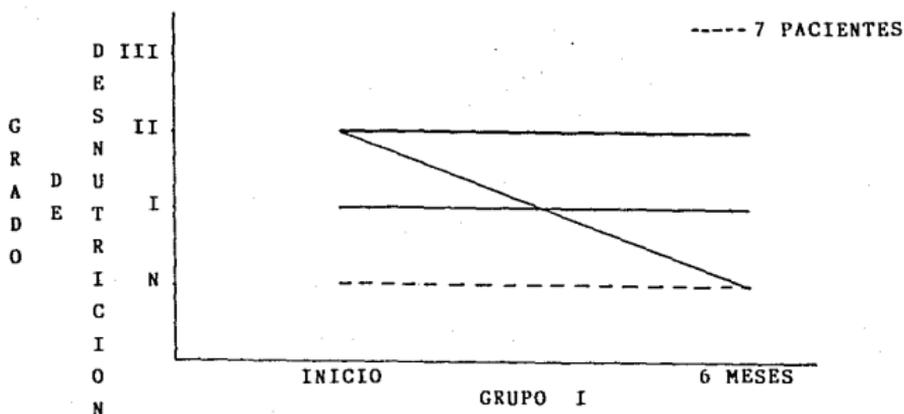
En la evolución radiológica del grupo I, se observó a 3 - con mejoría a los 3 meses y continuaron con ese mismo grado de reflujo hasta el término, 2 mejoraron a los 3 y 6 meses, 2 más mejoraron hasta los 6 meses pero sin tener evolución - satisfactoria total los últimos 4 pacientes, uno evolucionó de grado II a lo normal desde los 3 meses. Encontramos 2 fallas al tratamiento, 1 de ellos persistió con grado IV de reflujo y tuvo que ser intervenido quirúrgicamente a los 3 meses, el otro paciente mostró aumento en el grado de reflujo a los 3 meses y así permaneció hasta el final, gráfica 7.

La evolución radiológica del grupo II reporta a 4 pacien-

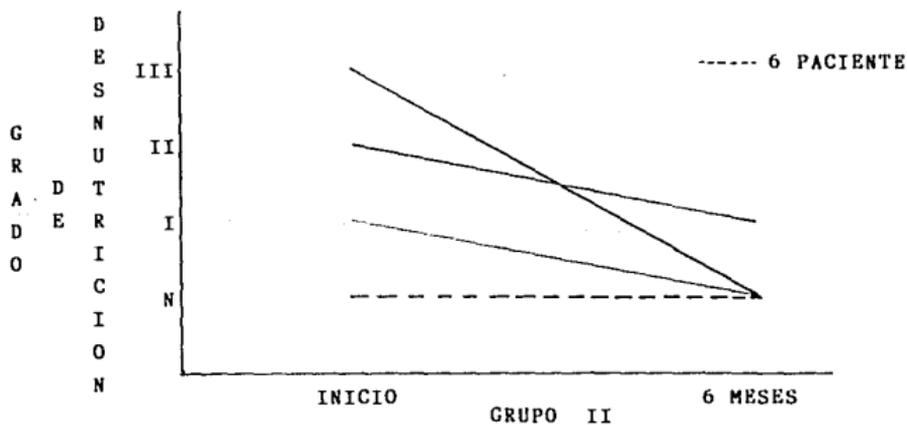
Gráfica 4.- Evolución de las infecciones de vías aéreas bajas. Fuente: Archivos de cirugía pediátrica. H.R."20 de Noviembre", ISSSTE.



Gráfica 5.- Estado nutricional en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico tratados con metoclopramida. Fuente: H.R. "20 de Noviembre" ISSSTE.



Gráfica 6.- Estado nutricional en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico tratados con cisaprida. Fuente: H.R. "20 de Noviembre", ISSSTE.

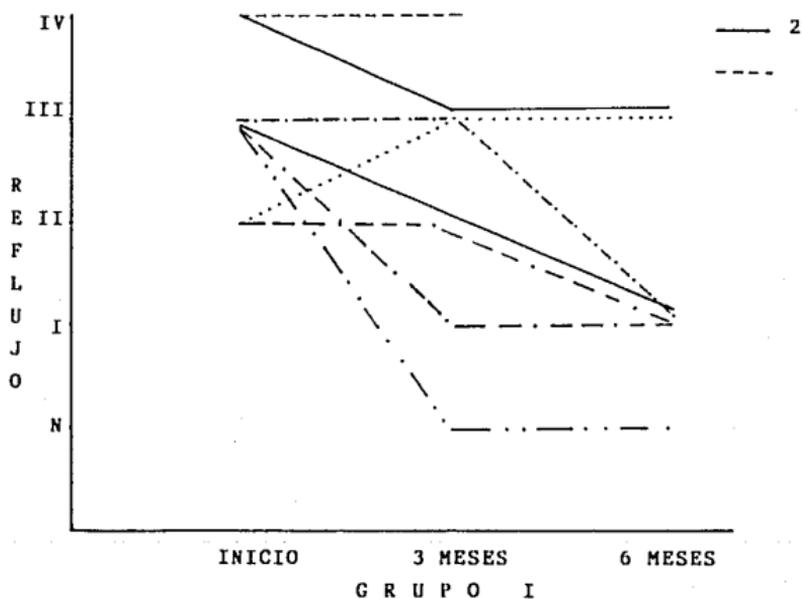


tes que mostraron mejoría continua a los 3 y 6 meses, 3 de los cuales llegaron a tener estudio normal; 3 pacientes mejoraron a los 3 meses y persistieron en el mismo grado de reflujo hasta el final; 1 paciente con grado II continuó igual a los 3 meses y llegó a lo normal a los 6 meses; finalmente uno empeoró de 2º a 3er grado, gráfica 8.

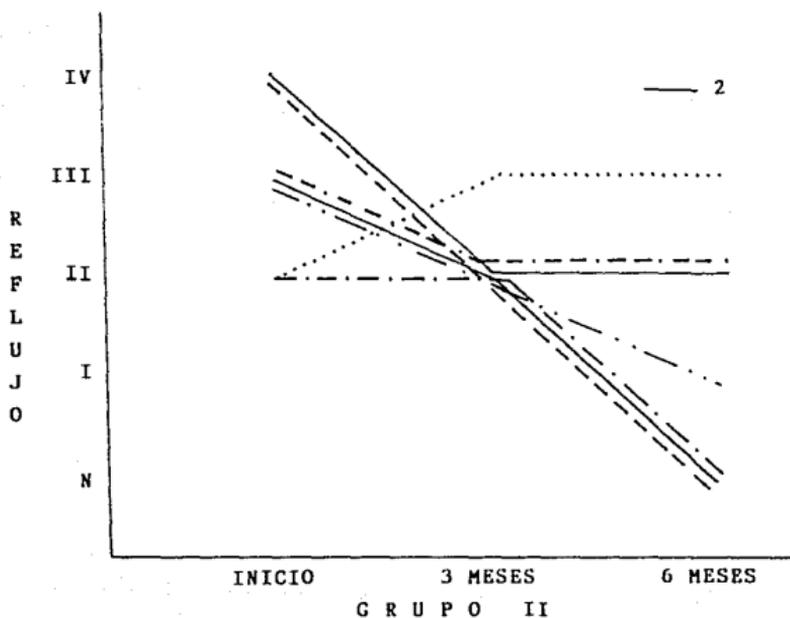
De los 19 pacientes del grupo total, se realizó el estudio endoscópico en 17. Nueve del grupo I, de los cuales 2 fueron normales, 5 con esofagitis grado I, 2 de estos tenían hernia hiatal asociada, y los otros 2 se reportaron con esofagitis grado II. En el grupo II se realizó el estudio de 8 pacientes de los cuales 3 estuvieron normales y 5 con esofagitis grado I; igualmente encontramos asociación con hernia hiatal en 3 pacientes, 2 con esofagitis grado I y el otro sin esofagitis; cuadro 3.

Finalmente se correlacionó el grado de reflujo radiológico, con los hallazgos endoscópicos. Observándose que el grupo I, de 5 pacientes con reflujo de 3er grado tuvieron esofagitis grado I solo 3 y uno de ellos tenía asociada una hernia hiatal, en los otros 2 niños su estudio fué normal; de los 2 pacientes con reflujo gastroesofágico de 2º grado, los 2 tuvieron esofagitis grado I; por último, los 2 casos con reflujo grado IV, tuvieron esofagitis de 2º grado con hernia hiatal asociada.

Gráfica 7.- Evolución radiológica en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico tratados con metoclopramida. Fuente: H.R. "20 de Noviembre", ISSSTE. (cada línea continua representa 2 pacientes y el paciente de la línea intermitente se operó).



Gráfica 8.- Grado de reflujo gastroesofágico demostrado radiologicamente tratados con cisaprida. Fuente: H.R. "20 de Noviembre", ISSSTE. (cada línea continua representa a 2 pacientes.)



En el grupo II, en 3 pacientes con reflujo grado IV se encontró esofagitis grado I; uno de estos con hernia hiatal asociada; de los 4 pacientes con 3er grado radiológico, 1 presentó endoscopia normal, 2 con esofagitis grado I y con hernia hiatal, y uno con hernia hiatal sin esofagitis; un paciente con reflujo grado II tuvo esofagitis grado I.

Cuadro 3.- Resultados de la endoscopia esofágica en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico a los 6 meses de tratamiento. Fuente: H.R. "20 de Noviembre", ISSSTE.

	NORMAL	ESOFAGITIS GRADO I	ESOFAGITIS GRADO II	ESOFAGITIS GRADO III	ESOFAGITIS GRADO IV	
GRUPO I	2	5 (1 hernia hiatal)	2 (con hernia hiatal)	0	0	9
GRUPO II	3 (1 hernia hiatal)	5 (2 hernia hiatal)	0	0	0	8
T O T A L	5	10	2	0	0	17

## A N A L I S I S

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una de las principales alteraciones en la motilidad del esófago, con mayor auge desde la década de 1960 a la fecha (2,3), en especial en la búsqueda del tratamiento ideal. Igualmente ha sido motivo de múltiples estudios de sus complicaciones, factores que influyen en la actividad acidopéptica, pruebas de acidez esofágica y otros.

En el estudio valoramos el uso de dos agentes procinéticos basados en el hecho de que la actividad motora gastrointestinal es controlada por mecanismos colinérgicos.

La metoclopramida es una droga antidopaminérgica y colinérgicomimética efectiva en el reflujo gastroesofágico (22-24). Los efectos colaterales psicotrópicos, distónicos y extrapiramidales (reversibles) y discinesia (potencialmente irreversible) nos limita su uso en períodos prolongados (17-19). En nuestro estudio encontramos que la metoclopramida disminuyó la sintomatología al igual que los reportados por Rode (15) y McCallum (11), pero con mayor tiempo de tratamiento.

La cisaprida es un nuevo agente procinético gastrointestinal que tiene acción farmacológica específica sobre los factores implicados en la patogénesis del reflujo gastroesofági

co, incrementa la presión del esfínter esofágico inferior (21) y acelera el vaciamiento gástrico sin efecto sobre la secreción ácido gástrica, ni efectos extrapiramidales indeseables como la estimulación de la prolactina. Nosotros utilizamos la cisaprida a dosis de 0.2mg/kg/3 veces al día, como la recomienda el fabricante al igual que Cucchiara (16) y encontramos mayor efectividad que con la metoclopramida en todos los datos clínicos, radiológicos y endoscópicos que se valoraron. Sin embargo, Rode (15) y Richter (25) la utilizan a dosis mayores (1mg/kg/día) y reportan mejoría a las 6 semanas de tratamiento en comparación con nuestro estudio, en el que independientemente del grado de reflujo, la mejoría se observó a los 3 meses. Bennett (20) estudió 998 pacientes que recibieron cisaprida e incluyó 60 niños durante un lapso de 6 meses hasta 5 años y medio, y al igual que Rode y Richter no encontró efectos indeseables excepto por diarrea leve en el 4% de sus pacientes, lo que nos da un amplio margen de seguridad en el uso del medicamento.

Por lo anterior sugerimos que el tratamiento con cisaprida a corto plazo es aparentemente más efectivo que la metoclopramida y sin los efectos de esta; sin embargo, debe continuarse el estudio a largo plazo y con un mayor número de pacientes para ratificarlo y poder determinar el momento adecuado para la intervención quirúrgica. Igualmente, poder de

terminar si los eventos prenatales y perinatales influyeron como factor etiológico en la presentación de la enfermedad - por reflujo gastroesofágico.

## C O N C L U S I O N E S

- 1.- La cisaprida proporciona mejoría en la sintomatología en forma más temprana en comparación con la metoclopramida.
- 2.- La recuperación en el paciente desnutrido por enfermedad por reflujo gastroesofágico, fué más satisfactoria a corto plazo, en aquellos tratados con cisaprida.
- 3.- El grado de reflujo gastroesofágico disminuye con mayor rapidez en los lactantes tratados con cisaprida.
- 4.- La intensidad de la esofagitis se ve afectada en forma directamente proporcional al grado de reflujo. Por lo mismo los pacientes tratados con cisaprida, muestran menor grado de esofagitis.
- 6.- La hernia hiatal por deslizamiento condiciona un efecto desfavorable en el manejo médico.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Bright R. Account of a remarkable misplacement of the stomach. Guy's Hosp Rep 1836; 1:598-599.
- 2.- Allison P R, Jhonston A S, Royce G B. Short esophagus with simple peptic ulceration. J Thorac Cardiovasc Surg 1943; 12:432-437.
- 3.- Cucchiara S, Stiano A, Capozzi C, Di Lorenzo C, Bocchieri A, Auricchio S. Cisapride for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. Arch Dis Child 1987; 62:454-457
- 4.- Winkelstein A. Peptic esophagitis: a new clinical entity JAMA 1935; 104:906-1001.
- 5.- Neuhauser E B, Berenberg W. Cardio-esophageal relaxation as a cause of vomiting in infants. Radiology 1947; 48:480-485.
- 6.- Darling D B. Hiatal hernia and gastroesophageal reflux in infancy and childhood: Analysis of the radiologic findings. Am J Roentgenol 1975; 123:724-727.
- 7.- De Neester T R, Wernly J A, Bryant G H y col. Clinical and vitro analysis of determinants of gastroesophageal competence. A study of the principles of antireflux. Am J Surg 1979; 137:39-46.
- 8.- Pettersson G B, Bondeck CT, Nyhus L M. The lower esophageal sphincter: Mechanisms of opening and closure. Surgery 1980; 88:307-314.

- 9.- Boix-Ochoa J, Canals J. Maturation of the lower esophageal sphincter. *J Pediatr Surg* 1976; 11:749-753.
- 10.- Elch KJ, Randolph JG, Ravitch MM. *Pediatric Surgery* 4a ed. Chicago: Year book medical Publishers, 1986; 1:712-720.
- 11.- McCauley RG, Darling DB. Gastroesophageal reflux in infants and children: A useful classification and reliable physiologic technique for its demonstration. *Am J Roentgenol* 1978; 130:47-52.
- 12.- Seymour SI, Harold S y Cols. *Operaciones abdominales* 8a ed. Connecticut: Panamericana, 1985; 1:579-598.
- 13.- Euler AR, Ament ME. Value of esophageal manometric studies in the gastroesophageal reflux of infancy. *Pediatrics* 1977; 59:58-61.
- 14.- Wienbeck W, Li Q. Cisapride in gastroesophageal reflux disease: effects on oesophageal motility and intra-oesophageal pH. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:13-18.
- 15.- Rode RJ, Stunden AJ, Millar W, Cywes S. Esophageal pH assesment of gastroesophageal reflux in 18 patients and the effect of two prokinetic agents: cisapride and metoclopramide. *J Pediatr Surg* 1987, 22:931-934.
- 16.- Cucchiara S, Staiano A, Bocchieri A y Cols. Effects of cisapride on parameters of oesophageal motility and on the prolonged intraoesophageal pH test in infants with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1990; 31:21-15.

- 17.- Casteels-Van D M, Jacken J, Van der Schueren P, y col.  
Dystonic reactions in children caused by metoclopramide.  
Arch Dis Child 1970; 45:130-133.
- 18.- Low L C, Goel K M. Metoclopramide poisoning in children.  
Arch Dis Child 1980; 55:310-312.
- 19.- Bateman D N, Craft A W, Nicholson E, y col. Dystonic  
reactions and the pharmacokinetics of metoclopramide in  
children. Br J Clin Pharmacol 1983; 15:557-559.
- 20.- Bennett J R. How safe and acceptable is cisapride ?.  
Scand J Gastroenterol 1989; 24:59-61.
- 21.- Ceccatelli P, Janssens J, Vantrappen G, Cucchiara S.  
Cisapride restores the decreased lower oesophageal sphin  
ter pressure in reflux patients. Gut 1988; 29:631-635.
- 22.- Harrington R A, Hamilton C W, Brogden R N, y col. Meto-  
clopramide. An updated review of its pharmacological  
properties and clinical use. Drugs 1983; 25:451-494.
- 23.- Bateman D N. Clinical pharmacokinetics of metoclopramide  
Clinical pharmacokinet 1983; 8:523-529.
- 24.- McCallum R W, Ippoliti A F, Cooney C, y col. A contro-  
lled trial of metoclopramide in symptomatic gastroesopha-  
geal reflux. N Engl J Med 1977; 296:354-357.
- 25.- Richter J E. Efficacy of cisapride on symptoms and hea-  
ling of gastro-oesophageal reflux disease: a review.  
Scand J Gastroenterol 1989; 24:19-28.