

11227
51
2c3



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Dirección General de Enseñanza en Salud S.S.A.
Curso Universitario de Especialidad
en Medicina Interna
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.
Servicio de Medicina Interna

TESIS DE POSTGRADO

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

REALIZADA POR:

DR. ROBERTO ROJAS GOMEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

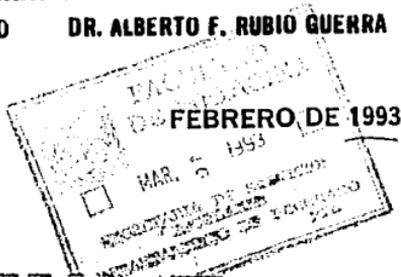
Especialista en Medicina Interna

Asesores de Tesis:

DR. JOSE J. LOZANO NUEVO

DR. ALBERTO F. RUBIO GUERRA

MEXICO, D. F.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

INDICE

1.- RESUMEN	Pag.- 1
2.- INTRODUCCION	Pag.- 2
-Historia de la Polineuropatía Diabética.	
-Incidencia y Epidemiología.	
-Aspectos Clínicos y Anatomopatológicos.	
-Tratamiento de las Polineuropatías.	
-Gastroparesia (Fisiopatología).	
-Aproximación al Tratamiento.	
3.- HIPOTESIS	Pag.-13
4.- JUSTIFICACION	Pag.-14
5.- CRITERIOS DE SELECCION	Pag.-15
6.- OBJETIVOS	Pag.-18
7.- MATERIAL Y METODOS	Pag.-19
8.- METODO ESTADISTICO	Pag.-20
9.- RESULTADOS	Pag.-22
10.- COMENTARIOS Y CONCLUSIONES	Pag.-25
11.- GRAFICAS	Pag.-29
12.- BIBLIOGRAFIA	Pag.-34

CLINICAL AND ULTRASONOGRAPHIC CHANGES IN DIABETIC GASTROPARESIS PATIENT'S WHOM WERE TREATED WITH CISAPRIDE

SUMMARY

Diabetic Gastroparesis is part of Autonomic Neuropathy and deserve special interest since it has no specific treatment.

Metoclopramide, Domperidone and several drugs have been used but their secondary effects limit their use in Gastroparesis treatment.

The present study evaluated the efficacy of Gastroparetic's treatment with Cisapride, a Benzamidic Piperidyl derivate, related with Metoclopramide. Ultrasound was applied as diagnosis method.

Fifteen gastroparesis patients were studied in two groups. - Group 1 (7 patients): 10 mg orally of Cisapride were provided each 8 hours for 4 weeks. Group 2 (8 patients): 5 mg orally were provided each 8 hours for 4 weeks. Besides a third group (10 Diabetic patients), with gastroparesis symptoms was observed as a reference group.

The residual volume evolution was amount 74.5 cc. from 0 week to 60.7 cc. on 4 week. A significant P of 0.05 for group 1. Elsewhere group 2 results were 70.8 cc on de 0 week to 68.0 on de 4 week. That is to say an insignificant P of 0.4. The rest variables was not important statistically.

The results point out that Cisapride is save and efficacious in Gastroparesis treatment but more prolonged studies will be necessary to determine the specific use of Cisapride and Ultra - sound in Diabetic Gastroparesis.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

RESUMEN

La Gastroparesia Diabética es parte de la Neuropatía Autonómica y merece especial interés ya que su tratamiento es inespecífico. Se han utilizado diversos medicamentos como la Metoclopramida o la Domperidona pero sus efectos secundarios limitan su uso.

El estudio presentado evaluó la eficacia de la Cisaprida, un derivado Piperydenil Benzamídico emparentado con la Metoclopramida, en el tratamiento de la Gastroparesia. Usando el Ultrasonido como método diagnóstico.

Para ello se estudiaron 15 pacientes con Gastroparesia integrados en dos grupos. El grupo No.- 1 (7 pac.) recibió 10 mg de Cisaprida V.O C/8 hrs. por 4 semanas. El grupo No.- 2 (8 pac.) recibió Cisaprida 5 mg VO C/8 hrs. Y un grupo control de 10 pacientes diabéticos con sintomatología Gastroparésica.

La evolución del volumen residual en el grupo 1 fué de 74.5 cc en la semana 0 a 60.7 cc en la semana 4. Una P significativa de 0.05. En el grupo 2 fué de 70.8 cc, en la semana 0 a 68.0 en la semana 4. Una P de 0.4 poco significativa. El resto de las variables no presentó significancia estadística.

Los resultados obtenidos indican que la Cisaprida es eficaz y segura en el tratamiento de la Gastroparesia pero serán necesarios estudios más prolongados para determinar el uso específico de la Cisaprida en la Gastroparésia Diabética.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

INTRODUCCION

Desde la antigüedad se conoce a la Diabetes Mellitus como una enfermedad común. En la actualidad representa la endocrinopatía metabólica más frecuente y cuyas complicaciones agudas y crónicas son potencialmente mortales o al menos causantes de secuelas invalidantes.

Su frecuencia en nuestro medio así como en otras poblaciones es difícil de precisar debido a diferencias en los criterios diagnósticos, pero se estima en aproximadamente el 5%.

Clínicamente esta entidad nosológica se caracteriza por alteraciones metabólicas y complicaciones a largo plazo que afectan ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos.

El diagnóstico cuando el cuadro clínico es florido no es difícil, ya que la gran diuresis, la sed y el aumento de la ingesta hacen pensar al médico en esta enfermedad y la determinación de la glucemia corrobora el diagnóstico, del mismo modo una glucemia persistente alta en ayunas determina la enfermedad en un paciente asintomático.

Sin embargo, se han establecido criterios normativos para el diagnóstico de la enfermedad elaborados por la National Diabetes Data Group. (1). Cuadro No.-1.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DE LA D.M.

- 1.-AYUNO: Glucemia venosa por arriba de 140 mg/dl - cuando menos en dos ocasiones diferentes.
- 2.-PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA: Ingestión de 75 gr. de glucosa, detectando glucemias - superiores a 200 mg, dos horas después de la ingestión de glucosa. (1)

PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad depende del tipo de Diabetes Mellitus que estemos considerando.

CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS DE LA N.D.D.G.

A.-PRIMARIA:

- Tipo I.- Insulinodependiente.
- Tipo II.- No Insulinodependiente.
- Tipo IIa.- Delgado.
- Tipo IIb.- Obeso.
- Tipo IIc.- Tipo M.O.D.Y.

B.-SECUNDARIA:

- Enfermedad Pancreática.
- Alteraciones Hormonales.
- Inducida por Drogas.
- Intolerancia a Carbohidratos.
- Síndromes Genéticos.
- Otros.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

En la Diabetes Mellitus tipo I, se describen cinco características esenciales para el desarrollo de la misma: (1).

- 1.-Suseptibilidad Genética.
(HLA-DR3, DR4, HLA-Dw4).
- 2.-Factores Ambientales.
(Virus Cocsakie B-4).
- 3.-Insulinitis.
(Infiltración por Linfocitos T).
- 4.-Alteración de la Superficie
de la Célula Beta (Extraña).
- 5.-Respuesta Inmune.
(Anticuerpos Citotóxicos).

En cuanto a la Diabetes Mellitus tipo II, se basa en dos características primordiales: (2).

- 1.-Resistencia a la Insulina.
- 2.-Disfunción de las Células Beta.

El cuadro clínico de mayor frecuencia presentado por el paciente, está relacionado con la hiperglucemia (Poliuria, Polidipsia, Polifagia). Empero la primera manifestación puede ser una descompensación metabólica aguda, esto es, un Estado Hiperosmolar y/o Cetoacidótico.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

Hasta la introducción de la Insulina -hace más de 60 años- al menos 2 de cada 3 pacientes diabéticos morían por coma.

Después de la aparición de la Insulina la muerte por coma cetoacidótico disminuyó a 8% en 1936 y a 1% en 1968 (E.U.A).

Esto ha traído como consecuencia una mayor supervivencia, pero hizo aparecer complicaciones crónicas nunca antes vistas por la poca expectativa de vida en la era pre-insulinica.

Así, complicaciones como las neuropatías, nefropatías, retinopatías, cataratas y el incremento de la aterosclerosis se han hecho presentes en nuestros días, todas ellas con mal pronóstico. (1)

HISTORIA DE LA POLINEUROPATIA DIABETICA

El conocimiento de la asociación entre Diabetes Mellitus y la enfermedad de los nervios periféricos data al menos de dos centurias. En 1798 John Rollo, hace referencia al dolor y parestesias en piernas de pacientes con Diabetes Mellitus, pero en ese tiempo se consideraba a la lesión del sistema nervioso periférico como causa de la Diabetes Mellitus y no a la inversa.

Desde ese entonces, Marchal de Calvi (1864), Pavy (1855), Althaus (1866) y Bouchard (1884), describieron diversas alteraciones neuropáticas en la Diabetes Mellitus. Sin embargo, no es hasta 1945 en que la Neuropatía Autónoma fué descrita y más recientemente -últimos 13 años- se le ha dado la correlación de importancia con la Diabetes Mellitus. (3).

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de la polineuropatía varía de acuerdo a la edad y evolución de la Diabetes Mellitus y se estima entre el 6% en los pacientes con menos de 26 años y hasta en 86% en pacientes mayores de 70 años.

Aunque la Neuropatía Periférica es por mucho la expresión más común, la Neuropatía Autonómica es también bastante frecuente y se expresa con diversas manifestaciones, afectando el aparato digestivo, genitourinario o cardiovascular.

Sin embargo, el diagnóstico es más difícil que el de la Neuropatía Periférica ya que los síntomas son muchas veces vagos, no específicos y con excepción de los casos avanzados, estos síntomas son pasados por alto en el interrogatorio o en la exploración física. (3)

ASPECTO CLINICO

Actualmente se está utilizando la clasificación que se reproduce a continuación (3) :

1.- POLINEUROPATIA:

- Polineuropatía Distal Simétrica.
- Neuropatía Autonómica.

2.- NEUROPATIA ASIMETRICA:

- Lesiones de Pares Cráneos.
- Lesiones Nerviosas Periféricas.
- Amiotrofia Diabética.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

De estas alteraciones, la Neuropatía Autonómica por su agresividad en la reducción de la calidad de vida, particularmente la hipotensión postural y los síntomas gastrointestinales son los de mayor relevancia.

Dentro de las alteraciones Gastrointestinales las más comunes por su frecuencia son: La Atonía Esofágica, La Gastroparesia, La Dilatación Vesicular, La Constipación y la Diarrea. (3).

Cada una de estas alteraciones puede inducir complicaciones serias como malnutrición y un deficiente control de la glucemia.

Los cambios anatomopatológicos a nivel del Sistema Nervioso Autónomo, incluyen degeneración en las ramas comunicantes preganglionares con destrucción de axones y vainas mielínicas en forma segmentaria.

En general los investigadores han demostrado una correlación directa entre el grado de descontrol de la glucemia y la severidad de las complicaciones.

El tratamiento de las polineuropatías y neuropatías autonómicas es inespecífico hasta el momento.

La presencia de alteración gastrointestinal se alza como una complicación tardía que se encuentra íntimamente ligada a un círculo patológico: Hiperglucemia - Gastroparesia - Mal Control de la Glucemia.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

En perspectiva el tratamiento específico de la gastroparesia es sintomático, con diversos medicamentos y resultados variables. (3)

GASTROPARESIA DIABETICA

Normalmente la motilidad gastrointestinal esta regulada por un interjuego de inhibición-estimulación, en este mecanismo la Dopamina juega el papel de inhibidora, estimulando los receptores gástricos de la náusea, la atonía gástrica y la pérdida de la peristalsis. En cambio la Acetil-Colina secreta da por los plexos mientéricos (Auerbach y Meissner) que son neuronas agrupadas en un sistema complejo de ganglios, finalmente estimula y coordina los patrones de motilidad gastrointestinal, dicho complejo se ha denominado como Cerebro Intestinal. (4)

Como ya se mencionó la Gastroparesia Diabética anatomopatológicamente corresponde a una Neuropatía Autonómica con degeneración axonal y desmielinización.(3). Que finalmente se traduce como un desorden de motilidad resultante en un pobre vaciamiento gástrico y cuyas causas más comunes y su fisiología fueron descritas por Minami y Mac. Callum en 1984.(5)

La sintomatología clásica consiste en; ardor epigástrico, náusea, vómito, anorexia y falta de control de la glucemia. (5).

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

APROXIMACION AL TRATAMIENTO

La prolongación de la perspectiva vital en los pacientes diabéticos ha aumentado como se comenta en párrafos anteriores la aparición de complicaciones tardías. Dentro de éstas la Gastroparesia por su influencia negativa en el metabolismo y control de la glucemia ha recibido especial interés, dirigido éste, hacia el tratamiento.

Hasta el momento basados en muchos estudios se han usado diversos compuestos como la Metoclopramida o Domperidona, pero debido a que el primero atraviesa la barrera hematoencefálica condicionando efectos extrapiramidales y el segundo produciendo efectos endocrinológicos como hiperprolactinemia y galactorrea se ha limitado su uso. (6).

Sin embargo en la búsqueda de una droga eficaz y segura, se empezó a utilizar la Cisaprida, previos estudios en animales y posteriormente en 2000 humanos (6).

La Cisaprida es un sustituto Piperidenyl Benzamídico relacionado con la Metoclopramida. Su mecanismo de acción se realiza facilitando la liberación de Acetil-Colina por los Plexos Mientéricos Gastrointestinales, se metaboliza en el Intestino y en el Hígado y es excretada en pequeñas cantidades en la leche.

No altera las concentraciones de Glucosa, Insulina, Gastrina, Colecistoquinina o Polipéptidos Pancreáticos y no tiene efectos centrales. (5).

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

Su eficacia se evaluó en 10 pacientes sanos entre 19 y 26 años, estudiados por C.A. Edwards y Col. en 1987, a los cuales les administró 10 mg de Cisaprida y una comida marcada con Tecnecio 99, monitorizándose el movimiento de los segmentos marcados cada minuto mediante un detector de cuarzo.

Los resultados fueron determinantes en la disminución del retraso del vaciamiento gástrico, sin que se presentaran efectos secundarios. (7).

En una revisión de la literatura, J.E. Richte y Colaboradores de la Universidad de Wake Forest, Carolina del Norte E.U.A. reporta los resultados encontrados por diversos autores, obtenidos con el uso de Cisaprida en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. (8). Estudios realizados en 1989 y con resultados variantes entre 80 y 90% de mejoría según los investigadores citados en dicho artículo.

Similar experiencia obtuvieron con estudios manométricos en pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, los investigadores M. Wienbeck y de Michailidis. La dosis media efectiva de Cisaprida utilizada en esos casos fué de 10 mg cada 8 horas. (9).

En 1989 Corazzi y Colaboradores al estudiar la motilidad esofágica distal en 8 pacientes sanos y 40 con esofagitis por reflujo, administraron Cisaprida a dosis de 8 mg IV. Encontraron aumento del tono del Esfínter Esofágico Inferior por encima de 10.3 mm H₂O (normal), con un aumento significativo

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

de la amplitud y frecuencia de las ondas peristálticas, efectos que revirtieron con la administración de Atropina ó Neostigmina. (10, 11).

Hasta aquí la información brinda datos que apoyan el uso racional de la Cisaprida en diversos trastornos de la motilidad gastrointestinal.

En cuanto al uso de este medicamento en la Gastroparesia, R. Jian, F. Ducort y colaboradores en 1985, indujeron un aumento en la velocidad del vaciamiento gástrico mediante la administración de 10 mg. de Cisaprida en 60 pacientes con diagnósticos de: Dispepsia Idiopática, Post-Vagotomía Troncal y Gástrica, midiendo el tiempo de vaciamiento gástrico con una comida marcada con Tecnécio 99 (12). En otro estudio similar la Cisaprida no mostró los inconvenientes de la Domperidona ó la Metoclopramida. (13)

La Cisaprida en estudios recientes ha demostrado mejorar la motilidad antral y duodenal (14). Y mejora el vaciamiento gástrico retrasado con Morfina. (15), y en comparación con la Metoclopramida tiene igual significancia. (16)

Incluso la Cisaprida en otro tipo de indicación parecer prevenir la formación de adherencias en pacientes postquirúrgicos. (17)

El uso de diversos medicamentos en el tratamiento de la Gastroparesia ha llevado al uso de la Eritromicina en estos casos. Al parecer la Eritromicina es un agonista de la

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

Motilina y tiene efectos positivos sobre el mejoramiento del vaciamiento gástrico. (18)

Las técnicas de evaluación del vaciamiento gástrico en pacientes con alteraciones de dicha motilidad, hasta el momento son costosas ya que emplean elementos radioactivos como el Tecnecio 99 para la fase sólida del vaciamiento gástrico y el Indio 111 para la fase líquida. (19)

Propongo con el siguiente estudio un medio de diagnóstico menos costoso, para evaluar dicho vaciamiento, sometiendo a prueba la eficacia de la Cisaprida en el tratamiento de la Gastroparesia Diabética.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

H I P O T E S I S

La -CISAPRIDA ES UTIL- en el tratamiento de
la Gastroparesia Diabética.

H I P O T E S I S D E N U L I D A D

La -CISAPRIDA NO ES UTIL- en el tratamiento-
de la Gastroparesia Diabética.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

JUSTIFICACION

El manejo de la evacuación lenta del estómago debe considerar el uso terapéutico de alguna droga procinética que mejore y acelere el vaciamiento gástrico aliviando de esta manera la sintomatología presente en este tipo de alteración.

La Cisaprida es un agente procinético gastrointestinal de reciente aparición, que actúa sobre los plexos de Meissner y Auerbach.

Se utilizará esta acción para mejorar el vaciamiento gástrico y mejorar la motilidad intestinal en general.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

C R I T E R I O S D E I N C L U S I O N

Pacientes diabéticos de más de 5 años de haberles diagnosticado Diabetes Mellitus tipo II ó tipo I, con glucemias menores de 200 mg. A los que se les haya demostrado clínicamente ó Ultrasonográficamente trastorno de la motilidad gástrica, y a los que se les deberá realizar una glucemia, un coproparasitoscópico y una medición ultrasonografica del vaciamiento gástrico por medio de Ultrasonido, previa a la administración de Cisaprida.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Todo paciente que estuviera o hubiere recibido algún medicamento indicado para esta patología, incluso hasta una semana antes del ingreso al estudio.

Pacientes con descompensación metabólica aguda o presencia de ulcera gástrica o duodenal.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

CRITERIOS DE EXCLUSION

Todo paciente que abandonara el tratamiento parcial o totalmente.

Presencia de Infección del Aparato Gastrointestinal.

Presencia de efectos colaterales serios imputables al medicamento administrado.

Descontrol metabólico agudo durante el estudio.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

O B J E T I V O S

El objetivo de este estudio es analizar y comprobar las ventajas de la Cisaprida en el tratamiento de la Gastroparesia Diabética en forma clínica y ultrasonográfica, ya que el uso de otros medicamentos como la Metoclopramida causa en más del 20% de los pacientes; somnolencia, fatiga, ansiedad, perturbación, agitación psicomotora y efectos secundarios extrapiramidales.

Otros medicamentos como la Domperidona provocan sequedad de boca y mucosas orales, además de trastornos endocrinológicos y psiquiátricos.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

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

Se estudiaron 15 pacientes diabéticos tipo II ó I, con más de 5 años de evolución, a los que previamente se les realizó un coproparasitoscópico y una glucemia preprandial en cada valoración. La dieta consistió en 1500 Kcal, para diabético.

Todos los pacientes tuvieron trastornos de la motilidad gástrica debida a Neuropatía Diabética.

El estudio se inició con ayuno previo de 12 horas, medición del volumen gástrico residual por medio de ultrasonido y una medición posterior a las 4 horas de haber desayunado.

Los pacientes se integraron en 3 grupos a los cuales se les administró: Grupo 1.- Cisaprida 5 mg, Per Os cada 8 horas, Grupo 2.- Cisaprida 10 mg Per Os cada 8 horas y un Grupo Control Placebo.

Las revisiones se realizaron al día 15 y al final del estudio y constaron de una repetición de los exámenes de laboratorio y gabinete ya descritos.

De esta manera se evaluaron cuantitativamente los cambios ultrasonográficos.

Los cambios clínicos se evaluaron semicuantitativamente según la intensidad subjetiva de los síntomas por medio de el método de las cruces.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

M E T O D O E S T A D I S T I C O

Se utilizó el Programa Pascal elaborado por ELF Franco & N, Campos-Filho. del Instituto Ludwig de Cancer, Sao Paulo, Brasil. Aparecido en la revista: J. Am. Stat. Assoc. 1985, 78, 969-973.

Se obtuvo por el método de la Chi-Cuadrada una P significativa si el valor esperado fué menor de 5.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA
DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

DURACION DEL ESTUDIO

CUATRO SEMANAS

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

RESULTADOS:

El estudio de tipo prospectivo, comparativo y en población abierta, evaluó la eficacia de la Cisaprida como monoterapia de la Gastroparesia Diabética. Para esto se formaron 3 grupos (Fig. No.-1), integrados por 8 mujeres y 6 varones (Fig. No.-2), cuyas edades oscilaron entre 32 y 67 años de edad (Fig. No.- 3), con más de 5 años de evolución como enfermos diabéticos, incluyendo un grupo control de 10 pacientes diabéticos controlados. Todos ellos con sintomatología gastroparésica.

A el grupo No.- 1, se les administró Cisaprida 10 mg VO cada 8 horas por 4 semanas. Al grupo No.- 2, se les administró 5 mg de Cisaprida V.O cada 8 horas por 4 semanas. Y el grupo 3 ó grupo control no recibió medicación específica.

A todos los grupos se les realizó un Coproparasitoscópico a la semana 0 y a la semana 4, los cuales fueron negativos.

Se llevó un control de la glucemia a su ingreso y al final del tratamiento.

El rastreo ultrasonográfico se llevó a cabo con un equipo PHILIPS SDR 1550, en modo M y con un transductor de 3 mm y 3.0 MHZ.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

CAMBIOS A NIVEL DE VOLUMEN GASTRICO RESIDUAL:

Se evaluó en el grupo No.-1, compuesto por 7 pacientes, la respuesta del volumen residual gástrico a la administración de 10 mg de Cisaprida por vía oral cada 8 horas. En este grupo el volumen promedio inicial fué de 74.5 cc, a la semana 2 fué de 65.7 y finalmente a la semana 4 fué de 60.7 cc, encontrándose por medio del análisis estadístico de la Chi-Cuadrada, una P significativa de 0.05.

El comportamiento global del grupo se muestra en la tabla número 1.

Durante el seguimiento en este grupo se perdieron dos pacientes mujeres por complicaciones metabólicas agudas, relacionadas con transgresión dietética y rechazo al tratamiento hipoglucemiante.

En el grupo número 2 compuesto por 8 pacientes, se evaluó la respuesta a la administración de Cisaprida 5 mg vía oral cada 8 horas. En este grupo el comportamiento ultrasonográfico del volumen residual fué de 70.8 en la semana 0, de 69.1 en la semana 2 y de 68.01 en la semana 4.

El análisis estadístico arrojó una P de 0.4 poco significativa. El comportamiento global de dicho grupo se representa en la tabla número 2.

El grupo control se formó con 10 pacientes diabéticos controlados con hipoglucemiantes orales.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

A dicho grupo se les realizó un rastreo ultrasonográfico a la semana 0 o inicial y uno final a la semana 4.

El volumen residual en ayunas fué en promedio de 73.7 al inicio del estudio y de 73.4 al final. No hubo significancia estadística. (Tabla No.-3).

Se sometieron a análisis estadístico los resultados obtenidos en los dos grupos tratados comparándolos entre sí, sin obtener significancia.

CAMBIOS A NIVEL DE DIAMETROS:

En los tres grupos se midieron 3 diámetros comunes; longitudinal, oblicuo y transversal al inicio del estudio y al final del tratamiento.

En este punto no se encontró significancia. El promedio de los 3 diámetros conjugados en la semana 0 y 4 se muestra en la tabla número 4.

MONITOREO DE LA GLUCEMIA:

El control de la glucemia se monitorizó a la semana 0 y 4 del estudio, en los grupos tratados y los resultados se muestran en las tablas número 5 y 6.

En general el control de la glucemia no fué adecuado muy probablemente debido a que los pacientes transgredieron la dieta, en función a que fueron manejados como población

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

abierta, ambulatoria.

Sin embargo existe una tendencia a la disminución de la glucemia en comparación con las cifras iniciales de ingreso.

MONITORIO DE E.G.O Y C.P.S:

Los exámenes generales de orina y los coproparasitoscópicos fueron negativos para infección o parasitosis en la semana 0 y semana 4 del estudio.

CAMBIOS CLINICOS:

La respuesta subjetiva de mejoría se evaluó semicuantitativamente con escala de cruces. Máxima intensidad 4 cruces, mínima intensidad 0 cruces.

Se tomaron como base los siguientes síntomas; dolor, plenitud, náusea y distensión abdominal.

En el grupo tratado con 10 mg los síntomas que disminuyeron notoriamente fueron la náusea, el dolor y la distensión abdominal de una intensidad de +++ en la semana 0 a + en la semana 4.

En el grupo tratado con 5 mg, no hubo una disminución importante en los 4 síntomas evaluados.

De igual manera en el grupo control no se presentaron cambios significativos en la intensidad de la sintomatología.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

COMENTARIOS:

En el presente estudio se evaluó la eficacia de la Cisaprida en dos grupos tratados con dosis diferentes, comparandose entre sí y con un grupo control-placebo.

El método utilizado valoró los cambios en el volumen gástrico residual en ayunas, así como los cambios a nivel de diámetros gástricos por medio de ultrasonido.

Se encontró una notable disminución de dichos parámetros en los grupos tratados con 10 y 5 mg. que representaron una mejoría del 28.6 %, y que al someterse a análisis estadístico por medio de la Chi-Cuadrada mostró una P significativa de 0.05 en el grupo tratado con 10 mg. de Cisaprida y una P no significativa de 0.4 en el grupo tratado con 5 mg.

No se encontró significancia estadística entre ambos grupos tratados ni en el grupo control.

Tampoco se encontró significancia en el análisis de las otras variables incluyendo la valoración semicuantitativa de los síntomas, por el método de las cruces descrito previamente aunque con una disminución subjetiva importante de 3 parámetros; el dolor, la náusea y la distensión abdominal.

CONCLUSIONES:

El advenimiento de la Insulina en la década de los 20s. trajo consigo una disminución importante en la mortalidad de las complicaciones metabólicas agudas de la Diabetes Mellitus

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

al menos en el estado cetoacidótico (1), sin embargo el uso de la Insulina o de los Hipoglucemiantes Orales se ha visto insuficiente para disminuir las manifestaciones tardías, que también inciden en la morbimortalidad de la Diabetes Mellitus sobre todo a expensas de la Neuropatía Autónoma. (3).

Ahora bien dentro de los diversos territorios afectados por la Neuropatía Autónoma, la Gastroparesia merece especial atención por la influencia que ejerce la estasis gástrica alimentaria en un mal control metabólico y para la cual se ha ensayado el uso de varios medicamentos como la Metoclopramida ó la Domperidona, que si bien aceleran el tiempo de vaciamiento gástrico, sus efectos colaterales -serios algunos- han limitado en forma importante su uso. (6)

Otros medicamentos como la Cisaprida, emparentada químicamente con la Metoclopramida pero sin sus efectos secundarios, se ha usado en diversas alteraciones de la motilidad gastrointestinal en general y en la enfermedad por reflujo esofágico en particular con buenos resultados. (10,11)

Por otro lado el uso específico de la Cisaprida en la Gastroparesia Diabética no ha sido generalizado quizás debido a los costos, ya que la tecnología usada para la medición de la fase rápida o la fase de sólidos en el vaciamiento gástrico emplea elementos radioactivos como el Tecnecio 99 y el Indio 111. (19)

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

El presente estudio diseñado por el Grupo Médico de Ticomán se realizó en forma prospectiva, comparativa y abierta. Propone un método menos costoso por medio del ultrasonido para evaluar el comportamiento del volumen gástrico residual.

Se valoró con dicha metodología la eficacia de dos dosis de Cisaprida en el tratamiento de la Gastroparesia Diabética.

Se encontró significancia estadística de mejoría con dosis de 10 mg. vía oral cada 8 horas y falta de significancia a dosis de 5 mg.

El medicamento no presentó efectos secundarios indeseables y en cuanto al control de la glucemia, el diseño en población abierta adolece de la seguridad en la ingesta de los medicamentos hipoglucemiantes o insulina. Hecho que explica la variabilidad de las glucemias.

Sin embargo se advierte una tendencia a la disminución de las cifras de glucemia en comparación a las cifras iniciales.

No se presentaron cuadros de infección de vías urinarias ni parasitosis durante las 4 semanas que duró el estudio.

A pesar de los resultados se necesitan estudios a largo plazo con la metodología propuesta para poder indentificar el papel de la Cisaprida en el tratamiento de la Gastroparesia Diabética. Así como el lugar que puede ocupar el ultrasonido como método diagnóstico en el comportamiento del vaciamiento gástrico y el volumen residual en diversos protocolos de estudio.

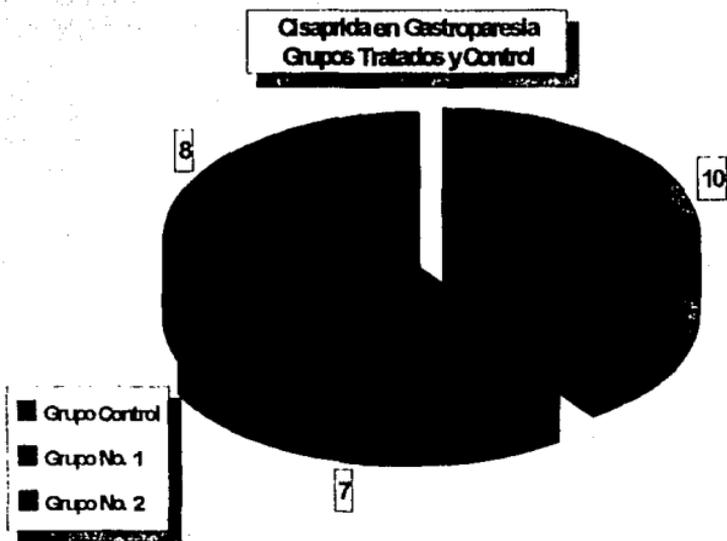


Figura No.1

Figura No.1 Universo poblacional del protocolo de investigación de la efectividad de la cisaprida en el tratamiento de la gastroparesia diabética y los cambios clínicos y ultrasonográficos durante 4 semanas.

Grupos por Edades

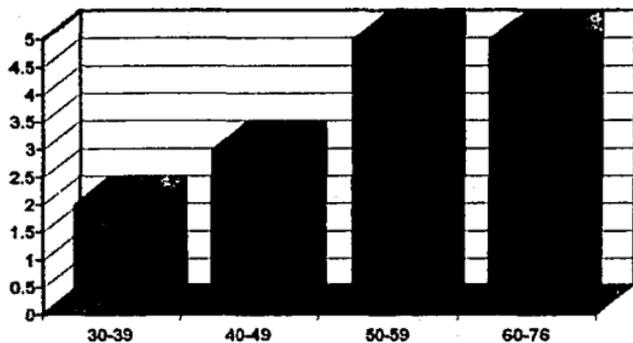


Figura No. 2

Grupos por Sexo

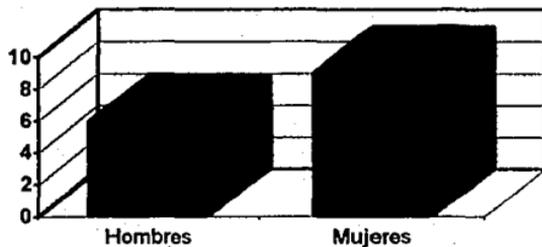


Figura No. 3

GRUPO No.1 TRATADO 10 mg. CISAPRIDA

	SEMANA 0	SEMANA 2	SEMANA 4
1	76.8	69.2	59.8
2	76.6	64.7	62.6
3	79.8	63.8	67.9
4	70.3	65.2	64.8
5	71.8	65.7	68.7
6	79.6	—	DEFUNCION
7	66.8	—	DEFUNCION
PROMEDIO			
	74.5	65.7	60.7

TABLA No.1.- CAMBIOS EN LOS VOLUMENES GASTRICOS RESIDUALES DURANTE EL TRATAMIENTO CON CISAPRIDA 10 mg. VO C/

GRUPO No. 2 TRATADO 5 mg. CISAPRIDA

	SEMANA 0	SEMANA 2	SEMANA 4
1	72.8 CC	71.8 CC	71.6
2	69.6 CC	68.8 CC	65.0
3	70.7 CC	65.7 CC	66.6
4	73.7 CC	74.4 CC	74.6
5	65.8 CC	66.8 CC	66.5
6	68.6 CC	66.6 CC	65.0
7	69.9 CC	66.9 CC	63.1
8	75.6 CC	72.6 CC	72.1
PROMEDIO			
	70.8 CC	69.1	68.01

TABLA No. 2.- COMPORTAMIENTO DEL VOLUMEN RESIDUAL GASTRICO EN EL GRUPO 2 TRATADO CON CISAPRIDA 5MG

GRUPO CONTROL

SEMANA 0		SEMANA 4
1	71.3 CC	72.3 CC
2	69.8 CC	70.6 CC
3	76.2 CC	74.9 CC
4	78.8 CC	79.8 CC
5	65.7 CC	67.6 CC
6	73.7 CC	74.1 CC
7	75.7 CC	72.1 CC
8	72.8 CC	75.4 CC
9	77.5 CC	72.3 CC
10	76.9 CC	75.1 CC
PROMEDIO		
	73.7 CC	73.4 CC

TABLA No. 3.- COMPORTAMIENTO DEL VOLUMEN GASTRICO RESIDUAL EN EL GRUPO CONTROL SIN TRATAMIENTO.

DIAMETROS GASTRICOS PROMEDIO EN AYUNO		
GRUPO No.1 10 mg.		
SEMANA 0	SEMANA 2	SEMANA 4
6.6	6.6	5.8
GRUPO No. 2 5 mg.		
SEMANA 0	SEMANA 2	SEMANA 4
6.2	5.4	6.0 C

TABLA NO. 4.- COMPORTAMIENTO DE LOS DIAMETROS PROMEDIO (LONG.+ OBLIC.+ TRANSV.) DURANTE LAS CUATRO SEMANAS DE TRATAMIENTO

**GRUPO 10 mg.
GLUCEMIA**

INICIAL	FINAL
81 mg/dl.	78 mg/dl.
204 mg/dl.	173 mg/dl.
241 mg/dl.	233 mg/dl.
191 mg/dl.	DEFUNCION
91 mg/dl.	DEFUNCION
103 mg/dl.	136 MG/DL.
133 mg/dl.	117 MG/DL.

**GRUPO 5 mg.
GLUCEMIA**

INICIAL	FINAL
146 mg/dl.	180 mg/dl.
248 mg/dl.	151 mg/dl.
172 mg/dl.	222 mg/dl.
220 mg/dl.	97 mg/dl.
260 mg/dl.	206 mg/dl.
71 mg/dl.	193 mg/dl.
114 mg/dl.	106 mg/dl.
182 mg/dl.	105 mg/dl.

TABLA No. 5

**TABLA No. 5.- FLUCTUACION DE LA
GLUCEMIA EN EL GRUPO No.1
TRATADO CON CISAPRIDA 10 mg.
VO C/8 HORAS.**

TABLA No. 6

**TABLA No. 6.- FLUCTUACION DE LA
GLUCEMIA EN EL GRUPO No. 2
TRATADO CON CISAPRIDA 5 mg VO
C/8 HORAS.**

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

INDICE BIBLIOGRAFICO

- 1.-Harrison's Principles of Internal Medicine. Jean D. Wilson M.D. and Col. Edit. Mc. Graw Hill. 12 Edition 1991. Chap.- 319. Vol.- 2. Pag.- 1739-1741.
- 2.-Aldose Reductase Inhibition.- Dushan Dvornik and Col. Edit.- Mc. Graw Hill. First Edition. 1987. Chap.- 1 Pag.- 7-21.
- 3.-A Two-Step Model for Development of Non-Insulin-Dependent Diabetes. Mohammed F. Saad M.D. William C Knowler M.D and Col. Am. J. Med. 91; 90; 229-235.
- 4.-Rationale for Development of a Novel Gastrointestinal Prokinetic: Cisapride. A. Reyntjens and Col. Scand. J. Gastroenterology 89; 24; Suppl. 165; 1-6.
- 5.-Cisapride: A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use as a Prokinetic Agent in Gastrointestinal Motility Disorders. Richard W. Mc. Callum. Chakrapani Prakash and Col. Drugs 88; 36; 652-681.
- 6.-How Safe and Acceptable is Cisapride ? Jr. Bennet and Col. Scand. J. Gastroenterology. 89; 24; Suppl. 165; 59-61.
- 7.-Effect of Cisapride on the Gastrointestinal Transit of a Solid Meal in Normal Human Subjects. C.A. Edwards, S. Holden y Col. Gutt. 87; 28; 13-16.
- 8.-Efficacy of Cisapride on Symptoms and Healing of Gastro-Esophageal Reflux Disease: A Review. J. E. Richter and Col. Scand. J. Gastroenterology. 89; 24; Suppl. 165; 19-28.
- 9.-Cisapride in Gastro-Esophageal Reflux Disease. Effect on Esophageal Motility and Intra-Esophageal PH. M. Wienbeck. Scand. J. Gastroenterology. 89; 24; Suppl. 165; 13-18.
- 10.-Effects of Cisapride on Distal Esophageal Motility in Humans. E. Corazzi M.D. I. Bontempo M.D. Dig. Dis. Sci. 89; 34; 1600-1605.
- 11.-Effects on Lower Oesophageal Sphincter of Cisapride, Given Before the Combined Administration of Atropine and Neostigmine. M.J. Jones, R. W. Mitchell. Br. J. Anaesth. 89; 62; 124-128.
- 12.-Measurement of Gastric Emptying in Dyspeptic Patients: Effect of a New Gastrokinetic Agent. (Cisapride). R. Jian, F. Ducort and Col. Gut. 85; 26; 352-358.

CAMBIOS CLINICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON GASTROPARESIA DIABETICA TRATADOS CON CISAPRIDA

INDICE BIBLIOGRAFICO

- 13.-Management of Idiopathic, Diabetic and Miscellaneous Gastroparesia
M.C. Champion M.D and Col. Scand. J. Gastroenterology 89; 24;
Suppl. 165; 44-53.
- 14.-The Effects of Cisapride on Antroduodenal Coordination and
Gastric Emptying. A. G. Johnson and Col. Scand. J. Gastroentero-
logy. 89; 24; Suppl. 165; 36-43.
- 15.-Effect of Cisapride on Morfine-Delayed in Gastric Emptying. D.
J. Rowbotham and W. S. Nimo. Br. J. Anaesth. 87; 59; 536-539.
- 16.-Effect of Cisapride on Gastric Emptying of Indigestible Solids
in Patients with Gastroparesis Diabeticorum: Coparison with
Metoclopramide and Placebo. Marck Feldman and Herbert J. Smith.
Gastroenterology. 87; 92; 171-174.
- 17.-The Prevention of Postoperative Adhesion Using a Gastrointesti -
nal Prokinetic Agent. R. G. Springall and Spitz M.D. J. Pedia -
trics Surg. 89; 24; 530-533.
- 18.-Improvement of Gastric Emptying in Diabetic Gastroparesis by
Erytromycin: Preliminary Studies. Janssens J. Peeters T.L. and
Col. N. Engl. J. Med. 90; 322; 1028-1031.
- 19.-Gastrointestinal Contrast Agent: Indications, Uses and Risks.
David J. Ott. M.D. David W. Gelfand MD. J.A.M.A. 83; 249; 2380-
23 2384.