

8
Lej

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST GRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

RANITIDINA Y METOCLOPRAMIDA
COMPARADO A RANITIDINA Y
PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE
LA ENFERMEDAD POR REFLUJO
GASTROESOFAGICO

TESIS DE POST GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA EL:
DR. EVELIO FIRSEY SANCHEZ SANCHEZ
ASESOR DE TESIS
DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE



MEXICO, D. F.

1999

27/1/99

FEBRERO

TESIS CON
LLA 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 esta 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.

RANITIDINA Y METOCLOPRAMIDA

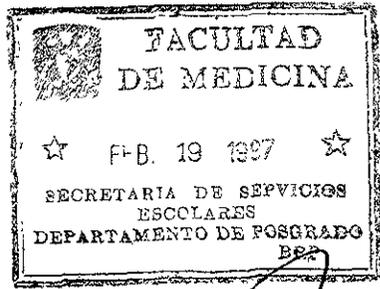
COMPARADO

A RANITIDINA Y PLACEBO EN

EL TRATAMIENTO DE PACIENTES

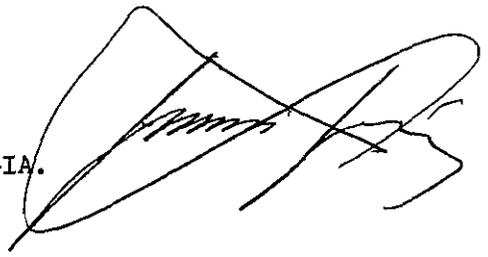
CON ENFERMEDAD POR REFLUJO

GASTROESOFAGICO.



PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. ALFONSO PERCHES VEGA.
JEFE DEPTO. DE GASTROCIROUGIA

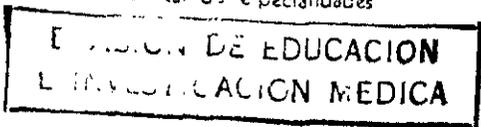
ASESOR DE TESIS: Vo Bo
DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE.
JEFE DEPTO. DE GASTROENTEROLOGIA.



JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION:
DR. ARTURO ROBLES RAMO



hospital de especialidades



A MI HIJO
QUE CON SU INOCENCIA
ME HA DADO FE
ACERCANDOME A DIOS.

A MI ESPOSA
QUE FORMA PARTE DE MI
POR SU APOYO Y COMPRENSION
POR SU TIEMPO
Y POR SU AMOR

A MIS PADRES
POR GUIARME
Y LEVANTARME
UNA Y OTRA VEZ.....

INDICE

Introducción.....	1
Material y Métodos.....	8
Resultados.....	10
Comentario y conclusiones.....	14
Bibliografía.....	16

INTRODUCCION

La Enfermedad por reflujo gastroesofágico es probablemente el desorden clínico más común que afecta al esófago, estimándose que el 44% de adultos Americanos (61 millones) sufren de reflujo sintomático en varias ocasiones al mes, asimismo se considera que 18 millones de adultos Americanos(13%) usan medicamentos antiácidos, dos o más veces por semana.(1)

Sin embargo, algunos artículos lo refieren como una enfermedad poco común que condiciona esofagitis por reflujo, ya que se reporta como índice máximo un 23% de referencias nuevas por medio de Endoscopia(5), aunque como sabemos la Enfermedad por reflujo gastroesofágico no condiciona necesariamente esofagitis valorable a la Endoscopia, lográndose en muchos casos estadificarla en alguno de los grados, siendo la clasificación de Savary---Miller la más usada actualmente, dividiéndola en cuatro grados (cuadro 1) , debiendo instituirse tratamiento médico en las primeras cuatro fases de esofagitis ya que la última abarca principalmente las complicaciones como la estenosis(2).

El concepto de Reflujo relacionado a enfermedad es un fenómeno relativamente nuevo, aunque lesiones del esófago fueron descritos tan tempranamente como 2 500 a AC. En 1928 Chevalier --- Jackson describió un caso de úlcera péptica del esófago y en 1932 Mallory y Weiss describieron úlceras crónicas de el -

cardias, las cuales según sugirieron fueron causadas por re-
gurgitación de jugo gástrico y el efecto corrosivo del alcohol.
Un número de causas oscuras de esofagitis han sido postuladas,
incluyendo Tonsilitis y algunas alergias(5)

Winkelstein en 1935, introdujo el presente concepto de Enfer-
medad (5).

Los dos primeros factores en la patogénesis de el reflujo -
son ácido y pepsina. Se han encontrado que factores como el es-
tress producen incremento significativo en la presión sanguínea
sistólica y diastólica, pulso y presencia subjetiva de ansie-
dad y síntomas de reflujo (1, 5).

Se invocan numerosos mecanismos de reflujo gastroesofágico -
en pacientes con esofagitis por reflujo, atribuyéndose inicial-
mente a pérdida del tono del esfinter esofágico inferior; ha-
llazgos recientes sugieren que episodios de reflujo en sujetos -
sanos asintomáticos están relacionados a relajación transitoria-
completa de el esfinter esofágico inferior, incremento transi-
torio de la presión intraabdominal o reflujo libre espontáneo -
asociado con una pérdida de la presión de el esfinter esofágico
inferior, encontrándose hasta el 65% de episodios de reflujo --
acompañados de relajación transitoria del esfinter, 17% acompa-
ñado de incremento transitorio en la presión intra-abdominal y -
18% ocurrió como reflujo libre espontáneo (3).

La patofisiología de la Enfermedad por reflujo gastroesofá-
gico es compleja, de tal manera que una disminución de la pre---

sión del esfínter esofágico inferior y un incremento en la incidencia de relajación transitoria de el esfínter esofágico - bajo, son generalmente los factores más importantes (4), sin - dejar a un lado el mecanismo de la peristalsis esofágica, que juega un papel importante en la fisiopatología del reflujo gastroesofágico, comprobado esto con la técnica de monitoreo ambulatorio de la presión esofágica en 24 horas, sin que finalmente se concluya en que este sea un factor de igual o mayor importancia en la patogénesis de esofagitis de bajo grado (4,7).

La motilidad adecuada de el esófago lleva implícito un buen aclaramiento esofágico, para ello la manometría intraluminal - proporciona información en la competencia del cardias y eficiencia de la peristalsis esofágica(8).

Por otro lado se han realizado estudios para determinar si la velocidad de vaciamiento gástrico influye en el grado de - esofagitis por reflujo, encontrando que estos fueron similares en sujetos normales y en los pacientes, de tal manera que no - altera el grado de reflujo transitorio considerado como normal (9).

De cualquier manera el efecto final del reflujo gastroesofágico es la esofagitis causada por exposición excesiva de la mucosa al reflujo del contenido gástrico, pero la importancia de cada componente de el jugo gástrico es poco conocida, invocándose algunos como ácidos biliares, tripsina y enzimas pancreáticas, aunque probablemente sean poco importantes (5, 6).

TABLA 1

CLASIFICACION DE SAVARY-MILLER PARA ESOFAGITIS POR REFLUJO

GRADO	HALLAZGOS	ENDOSCOPICOS
I	Una o más lesiones de la mucosa, supravestibular, no confluente acompañada por eritema, con o sin exudado o erosiones superficiales.	
II	Lesiones exudativas erosivas confluentes, no abarcan toda la circunferencia.	
III	Lesiones erosivas y exudativas que abarcan toda la circunferencia con infiltración inflamatoria de la pared sin estenosis.	
IV	Lesiones crónicas de la mucosa (úlceras, fibrosis de la pared, estenosis, esófago corto, acompañado de epitelio-columnar.	

MOTILITY (2)

Si tomamos en cuenta que el 7% de la población adulta presentan síntomas de reflujo diariamente (12), es comprensible - la preocupación por encontrar un tratamiento óptimo para este - padecimiento, es decir que proporcione la mayor parte de ventajas para el paciente, desde su fácil vía de administración, adquisición, precio y tolerancia al medicamento. Por este motivo se ha experimentado con múltiples tratamientos y asociaciones - de ellos siendo uno de los principales los bloqueadores de los receptores H2 de la histamina (cimetidina, ranitidina) en orden de aparición y de acuerdo a los resultados obtenidos durante su uso. Con el uso de la Ranitidina no se ha encontrado que provoque efectos secundarios como tal, reportándose únicamente respuesta refractaria con el uso prolongado, pero un gran porcentaje (52% de ellos responden en forma adecuada a dosis bajas y - por corto tiempo, llegando a ser necesario en algunos casos - aumentar las dosis sin obtener otros efectos indeseables(10, 11,12), administrándose en casos de esofagitis erosiva por un periodo de 3 semanas mejorando en forma notable (12).

En caso de esofagitis por reflujo crónico, pueden tener - menor índice de porcentaje favorable a la administración de bloqueadores de los receptores H2 por lo que se ha agregado en algunos casos antagonistas de los receptores de la dopamina, obteniéndose buena respuesta (cimetidina mas metoclopramida)(13, 14). Por tal motivo la Ranitidina siendo un medicamento - prácticamente inócuo, de fácil adquisición, y un buen inhibidor

de los receptores H₂, se considera el medicamento ideal -- para asociarlo a un antagonista de los receptores de la dopamina (metoclopramida) tratando de esta manera aumentar el porcentaje de eficacia en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La Ranitidina se encuentra en presentación de tabletas y ampolletas. Para su uso por vía oral la presentación en tabletas es de 150 y 300 mg y para su uso en ampolletas por vía parenteral su presentación es de 50 mg, con indicaciones -- en su administración cada 12 hrs. por vía oral, desde 150 mg -- hasta en algunos casos hasta 1800 mg cada día, sin que se hayan observado efectos indeseables (10).

En cuanto a la metocloprammida es un antagonista de la dopamina que incrementa la contractilidad del músculo liso de el -- tracto gastrointestinal superior, incluyendo el esfínter esofá-- gico inferior (15).

La experiencia clínica ha demostrado que la metoclopramida -- administrada oralmente, da como resultado una mejoría significativa en los síntomas de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Su uso actualmente no es tan amplio como pu-- diera esperarse, debido a que se han reportado frecuentemente -- efectos secundarios, aún a dosis bajas, debido a su acción a nivel del sistema nervioso central, ya que este medicamento atravesaría la barrera hematoencefálica, de tal manera que no se limita su acción al aparato gastrointestinal, sin embargo estudios-- previos utilizando este medicamento no lo refieren con gran frecuencia aún a dosis de 20 mg VO cada 6 hrs. (15, 16).

El propósito de este estudio, es demostrar la efectividad de la asociación de un bloqueador de los receptores H2 de la histamina (ranitidina) con un antagonista de los receptores de la dopamina (metoclopramida).

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio a 35 pacientes con síntomas de Enfermedad por reflujo gastroesofágico y corroborada por Endoscopia de tubo digestivo alto y/o Gamagrafía esofágica con Tc99.

Dichos pacientes acudieron a la consulta externa de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, enviados de su HGZ, reuniendo los siguientes criterios:

- 1) Sintomatología de Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- 2) Demostración endoscópica de Reflujo gastroesofágico, hernia hiatal y presencia o no de esofagitis de acuerdo a la clasificación mencionada. y/o
- 3) Presencia de reflujo gastroesofágico por medio de Gamagrafía esofágica, de acuerdo a los porcentajes estandarizados.
- 4) Fueron excluidos aquellos pacientes estadificados en grado IV de acuerdo a la clasificación de Savary-Miller

Una vez seleccionados los pacientes se inició el tratamiento de 30 días, al azar, doble ciego. dividiéndose en dos grupos:

- 1.- A los pacientes de uno de los grupos se les administró - Ranitidina a dosis de 150 mg vía oral cada 12 horas y Me toclopramida a dosis de 10 mg. vía oral, 30 minutos antes de cada comida.
- 2.- A los pacientes de el otro grupo se les administró Rani tidina a dosis de 150 mg. vía oral cada 12 horas y una tableta de placebo vía oral, 30 minutos antes de cada comida.

A cada paciente se le proporcionó un sobre con los medicamen

tos asignados previamente, conociéndose al final el grupo al cual pertenecía, conteniendo la cantidad exacta para un mes, valorándose clínicamente a los 15 días de haberse iniciado el tratamiento y a los 30 días nuevos estudios de Endoscopia alta y Gamagrafía esofágica con Tc 99.

Para llevar a cabo este último estudio se requiere unicamente de ayuno de 4 a 6 horas, saturando el estómago con líquidos o alimentos blando, conteniendo 500 Mci de DTPA marcada con Tc99-estable. Posteriormente se coloca al paciente en decúbito dorsal abarcando cámara gástrica, realizando un estudio dinámico con imágenes cada 30 segundos, haciendo un total de 60, ismas que son sumadas y analizadas por medio de curvas obteniéndose valores que son analizados mediante la siguiente fórmula:

ESOFAGO- FONDO = menor de 4%. Lo cual debe ser considerado como ESTOMAGO-FONDO negativo para reflujo.

Al finalizar el estudio se efectuó el análisis estadístico de los datos mediante la prueba de T de student y la Chi cuadrada.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 35 pacientes cuyas características se resumen en la tabla 2. Diecinueve de ellos fueron mujeres y dieciseis eran hombres, las edades fluctuaron de los 23 hasta los 73 años con promedio de 59.65 años. el peso tuvo promedio - en los dos grupos de estudio de 64 kg., considerándose únicamente a dos pacientes con sobrepeso, ubicándose uno en cada grupo. De acuerdo a la clasificación de Savary-Miller dos fueron estadi- ficados como sin esofagitis y diecinueve como esofagitis grado I diez de ellos como grado II y 4 como esofagitis grado III.

Una vez que se determinaron los grupos se procedió a la admi- nistración de los medicamentos, Raitidina 150 mg cada 12 horas - VO y metoclopramida 10 mg VO 30 minutos después de cada alimento en el primer grupo y Ranitidina a la misma dosis mas placebo - una tableta VO 30 minutos después de los alimentos, en el segun- do grupo, todo ello durante un mes.

Cumplidos los 30 dias y mediante nueva valoración endoscopi- ca y gamagráfica se obtuvieron los siguientes resultados:

En el grupo de tratamiento combinado hubo una respuesta favo- rable de 17 pacientes (94.5%), solamente uno (5.5%) no presentó- remisión de la sintomatología.

En el otro grupo a base de Ranitidina sola 7 mejoraron(41.4% de su sintomatología y diez tuvieron respuesta negativa(58.8%).

Por medio de endoscopia en el primer grupo mejoraron de su esofagitis 15 pacientes correspondiendo al 83.33%, dos que no presentaron cambios en el esófago desde su primera valoración,

correspondiendo al 11.11% y uno sin mejoría endoscópica (5.55%). En el segundo grupo presentaron un porcentaje de mejoría de 52.9% (9 pacientes) y 8 respuestas negativas (47.5%).

Por medio de gamagrafía en el primer grupo con tratamiento combinado los 35 pacientes (100%) presentaron disminución en el porcentaje de reflujo gastroesofágico, a diferencia del segundo grupo en el que presentaron menores porcentajes 13 pacientes 76.4% y 4 de ellos no mejoraron (23.5%).

De acuerdo a las estadísticas obtenidas se concluye que con tratamiento combinado se obtiene diferencia significativa con una p menor 0.01, en el otro grupo presentó también diferencia significativa aunque menor con una p menor 0.002.

Al compararse los dos grupos se obtuvo una diferencia significativa con una p menor de 0.001.

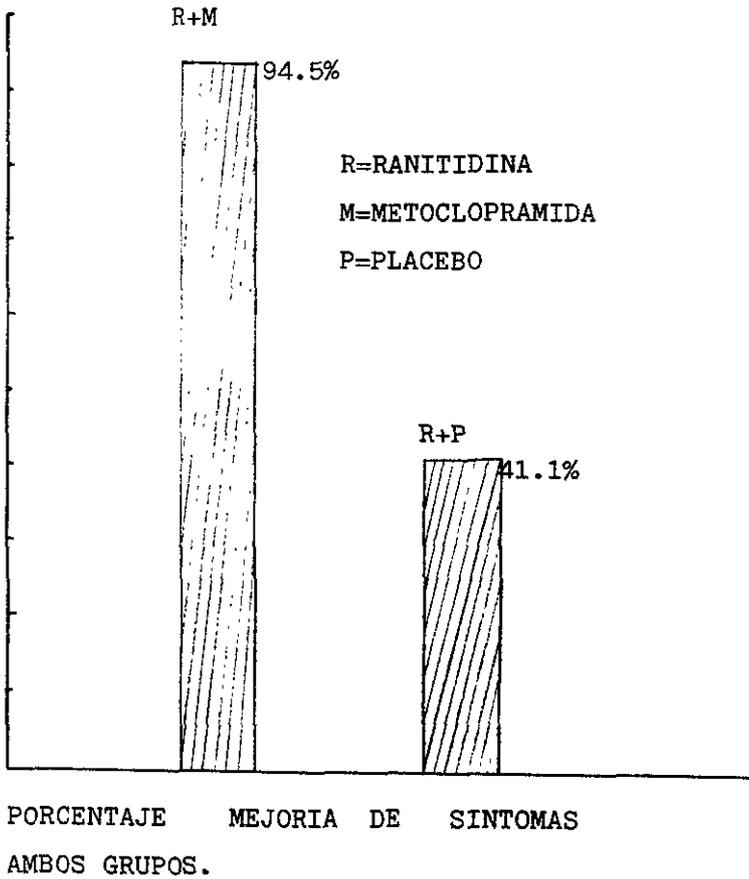
En el curso del tratamiento no se presentaron reacciones secundarias al medicamento, el cual duró un mes, sin que se haya suspendido definitivamente.

TABLA 2

CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

	RANITIDINA+METOCLOPRAMIDA	RANITIDINA
No. de pacientes	18	17
Edad promedio(años)	59.2	60.1
sexo(masc/fem)	8/10	8/9
peso promedio	64.6	63.4

GRAFICA 1



COMENTARIO Y CONCLUSIONES

Al final de el estudio realizado podemos concluir que los medicamentos utilizados en forma combinada Ranitidina mas metoclopramida son efectivos en el tratammiento de esofagitis por - reflujo ya que de acuerdo a la clasificación de Savary-Miller - por medio de endoscopia mejoró notablemente(2), de la misma manera en que mejoró por medio de Gamagrafía esofágica con Tc99 y aunque no contamos con parámetros establecidos, por el mismo hecho de que se trata de sintomatología de tipo subjetiva es ostensible que la mejoría sintomatica fué referida por los pacientes al finalizar el tratamiento.

Es obvio que los resultados mejorarán en la medida en que el - tratamiento se optimice. Por el momento lo que hemos comprobado es que la asociación de estos dos fármacos son de gran - utilidad para este padicimiento, quizá la mejoría radique en el uso por tiempo mas prolongado de ellos, ya que se han realizado estudios de cada uno de ellos en forma separada en el que se obtienen resultados favorables.(7,14)

Al utilizar Metoclopramida también nos dimos cuenta que los efectos colaterales no son tan frecuentes como en algunas ocasiones se reporta, puesto que no hubo necesidad de suspender el tratamiento en ninguno de los pacientes por este motivo.

No podemos mencionar si los resultados son mejores que - otros de este tipo puesto que no contamos con artículos que nos refieran la asociación de estos, lo que si es claro, es el por-

centaje de mejoría desde el punto de vista sintomatológico, endoscópico y gamagráfico de reflujo en los pacientes, confirmado por los métodos estadísticos.

Sería interesante realizar determinación de mejoría con tiempo más prolongado en el tratamiento.

Estamos seguros que el presente trabajo apoyará en la decisión en el manejo terapéutico de nuestros pacientes en el futuro

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bradley A.L. , Ritchteer E.J., Pulliam J.T. et al THE RELATIONSHIP BETWEEN STRESS AND SYMPTOMS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX: THE INFLUENCE OF PSYCHOLOGICAL FACTORS. Am J Gastroenterol 1993; 88(1): 11-19.
- 2.- Guido N.J., Tytgat. ENDOSCOPIC DIAGNOSIS AND STAGING OF REFLUX ESOPHAGITIS AND HIATUS HERNIA. Motility cl. persp. Gastroenterol. 1989; 6: 14-15.
- 3.- Dodds J.W., Dent J., Hogan J. W. MECHANISMS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN PATIENTS WITH REFLUX ESOPHAGITIS. N Eng J -
- 4.- Timmer R., Breumelhof R., et. al. ESOPHAGEAL MOTILITY IN LOW-GRADE REFLUX ESOPHAGITIS, EVALUATED BY STATIONARY AND 24 HOUR AMBULATORY MANOMETRY. Am J Gastroenterol 1993; 88(6): 837-841.
- 5.- Gotley D.C., Morgan A.P., Ball D., et al COMPOSITION OF GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUXATE. Gut 1991; 32: 1093-1099.
- 6.- Stoker D.L., Williams J.G. ALKALINE REFLUX OESOPHAGITIS. Gut 1991; 32: 1090-1092.
- 7.- Eamonn M.M., Quigley . GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: THE ROLES OF MOTILITY IN PATHOPHYSIOLOGY AND THERAPY. AJG - 1993; 88(10): 1649-1651.
- 8.- Haro M.L., Parrilla P., Ortiz A., et.al. CORRELATION BETWEEN ESOPHAGEAL MOTILITY AND 24 HOUR pH RECORDING IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX. Am J Gastroenterol 1993; - 88(4): 525-29.

- 9.- McCallum R., Berkowitz D., Lerner E. GASTRIC EMPTYING IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX. Am J Gastroenterol 1981; 80 (2): 234-238.
- 10.- Collen J.M., Lewis H.J., GASTRIC ACID HYPERSECRETION IN REFRACTORY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE. Gastroenterol 1990; 98: 654-661.
- 11.- Koelz, Birchler R., Bretholz A., et. al. HEALING AND RELAPSE OF REFLUX ESOPHAGITIS DURING TREATMENT WITH RANITIDINE. Gastroenterol 1986; 91: 1198-1205
- 12.- Euler A., Murdock H.R., Wilson H.T. et. al. RANITIDINE IS EFFECTIVE THERAPY FOR EROSIIVE ESOPHAGITIS. Am J Gastroenterol 1993; 88(4): 520-524.
- 13.- Lieberman D. MEDICAL THERAPY FOR REFLUX ESOPHAGITIS. Arch. Int Med 1987; 147: 1718-1720.
- 14.- Lieberman D., Emmet B.K. TREATMENT OF SEVERE REFLUX ESOPHAGITIS WITH CIMETIDINE AND METOCLOPRAMIDE. Ann Int Med 1986; 104: 21-26.
- 15.- Durazo F., Valenzuela J.E., et. al. EFFECT OF SINGLE AND REPEATED DOSES OF METOCLOPRAMIDE ON THE MECHANISMS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX. Am J Gastroenterol 1993; 88 (10): 1657-1662.
- 16.- Grande L., Lacima G., Ros E. et al LACK OF EFFECT OF METOCLOPRAMIDE AND DOMPERIDONE ON ESOPHAGEAL PERISTALSIS AND ESOPHAGEAL ACID CLEARANCE IN REFLUX ESOPHAGITIS. Dig Dis Sc 1992; 37(4): 583-588.