



11227  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA UTILIDAD Y TOLERANCIA  
DE LA ERITROMICINA VS METOCLOPRAMIDA SOBRE EL  
VACIAMIENTO GASTRICO EN PACIENTES CON  
GASTROPATIA POR ESCLERODERMIA

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A  
DR. LUIS ENRIQUE RODRIGUEZ MOLINAR



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.

## TITULO

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA UTILIDAD Y TOLERANCIA DE LA  
ERITROMICINA Vs METOCLOPRAMIDA SOBRE EL VACIAMIENTO  
GASTRICO EN PACIENTES CON GASTROPATIA POR ESCLERODERMIA

DRA OLGA LIDIA VERA LASTRA

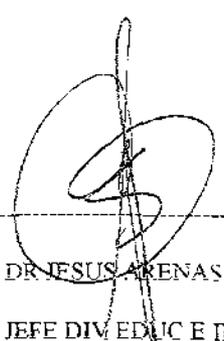
MEDICO DE BASE DEL DEPARTAMENTO DE  
MEDICINA INTERNA H E C M "LA RAZA"

DR. LUIS ENRIQUE RODRIGUEZ MOJINAR

RESIDENTE DE CUARTO AÑO MED INTERNA

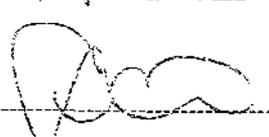
DRA ASUNCION NORMANDIA ALMEIDA

JEFE DEL SERVICIO DE MED NUCLEAR



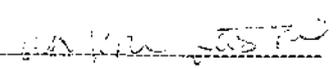
---

DR. JESUS ARENAS OSUNA  
JEFE DIV. EDUC. E INV. MED.



---

DR. C. RAUL ARIZA ANDRACA  
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA  
INTERNA Y JEFE DEL SERVICIO DE  
MEDICINA INTERNA H. E. C. M. N. "LA RAZA"



---

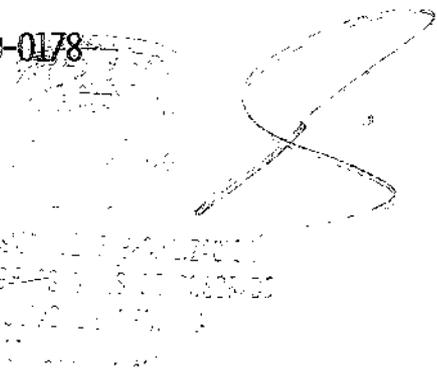
DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA  
MEDICO DE BASE. SERVICIO DE  
MEDICINA INTERNA HECMN "LA RAZA"  
Y ASESORA DE TESIS



---

DR. LUIS E. RODRIGUEZ MOLINAR

N. DEFINITIVO. 99-690-0178



ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO  
SECRETARIA DE EDUCACION Y CULTURA  
UNIVERSIDAD DE PUERTO RICO  
SAN JUAN, P.R. 00925

## AGRADECIMIENTOS

### A MIS PADRES Y HERMANOS

Por su apoyo, sacrificios y por creer siempre en mí.

### A LA FAMILIA MACÍAS.

Por su apoyo y por hacer de México  
mi segunda patria

### A LA Sra. María de la Luz Macías Rosales

Por sus cuidados y atenciones  
durante estos años de estancia en México.

### A MIS MAESTROS Y AMIGOS

Por los ratos felices  
y por la sabiduría compartida.

### A DIOS

Por haberme elegido este sacerdocio  
y darme fuerza para terminar.

POR TODO ESTO GRACIAS

## RESUMEN

**OBJETIVO** Los pacientes con esclerosis sistémica progresiva cursan con afección gastrointestinal en el 60 a 90% la cual se manifiesta como alteraciones en el vaciamiento gástrico y que condiciona una alta morbilidad y mortalidad. Nuestro objetivo es determinar la utilidad y tolerancia de la eritromicina en comparación con la metoclopramida en el tratamiento de la gastropatía por esclerodermia.

**METODO** Se realizó un vaciamiento gástrico basal posterior a la administración de 113gr de alimento semisólido mezclado con 18ml de Tc99 sulfato de coloidal. Posteriormente se distribuyeron en forma aleatoria 26 pacientes con esclerodermia a recibir eritromicina 250mg cada 8 horas 30 minutos preprandial (14 pacientes) o metoclopramida 10mg (12 pacientes). Se consideró eficaz al medicamento que lograra una reducción del vaciamiento gástrico igual o mayor de 20%. Se evaluó la tolerancia mediante la realización de un cuestionario semanal en donde se determinó la severidad y frecuencia de la saciedad temprana, náusea, vómito, dolor epigástrico, hiporexia y pirosis.

**RESULTADOS.** Se observó al comparar los vaciamientos gástricos basales y finales una disminución estadísticamente significativa en ambos grupos de tratamiento con una  $p < 0.001$ . Al comparar los vaciamientos gástricos iniciales de los grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo al comparar los finales se detectó una diferencia significativa a favor de la eritromicina con una  $p < 0.02$ . En relación al criterio de eficacia establecido el 64.8% de pacientes tratados con eritromicina y el 25% de pacientes tratados con metoclopramida cumplieron dicho criterio. Se observó cambio en la frecuencia del vómito y la hiporexia en el grupo tratado con eritromicina con una  $P < 0.01$ . Solo 2 pacientes (14.28%) del grupo de

eritromicina suspendieron el tratamiento 1 por síndrome diarreico y otro por alteraciones auditivas las cuales remitieron al suspender el tratamiento

**CONCLUSION:**El presente estudio demostró que la eritromicina es bien tolerada y resulto ser mas útil que la metoclopramida en el tratamiento de la gastropatía por esclerodermia Se recomienda la realización de otros estudios con mayor tamaño muestral para corroborar dichos resultados

## ABSTRACT

**OBJECTIVES** Scleroderma patients frequently present gastrointestinal symptom in the 60 -90% of cases Gastric emptying abnormalities with high morbidity and mortality Our objective is to determine the utility and tolerance of erythromycin vs metoclopramide

**METHODS** Gastric emptying after semisolid meal 113gr with Tc99 sulphato colloid 26 patients with scleroderma randomized treatment erythromycin(14 patients) 250mg vo,30minutes before meal or metoclopramide 10mg The comparison of basal gastric emptying realice enter group and before and after of treatment Efficacy define with reduccion of 20% or more of time in gastric emptying Gastrointestinal symptom evaluate for in cuestionary realice before and after of 4 week of treatment

**RESULT** Comparisson of gastric emptying result of reduccion stadistic significant  $P < 0.001$  in both group In the comparisson enter group difference enter group observed in gastric emptying after treatment with  $p < 0.02$  in behalf of erythromycin Difference observed in frecuece of vomityng and hyporexia.Efficacy observed more in erytromicin group 64.8% versus 25% in metoclopramide group Two patients in the group of erytromicin eliminat of the study for advers reaction 1 for audity alteration and other for diarrea

**CONCLUSSION** Erythromicin is more useful with metoclopramide in the treatment of gastroparesis for scleroderma and is good tollerate Recomendet more study with more participant for corroborate this result.

## INDICE

I-ANTECEDENTES CIENTIFICOS-----	1
II-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	4
III-OBJETIVOS-----	5
IV-HIPOTESIS-----	6
V-DISEÑO DEL ESTUDIO-----	7
VI-UNIVERSO DE TRABAJO-----	9
VII-METODO ESTADÍSTICO-----	11
VIII-MATERIAL Y METODO-----	12
IX-RESULTADOS-----	14
X-DISCUSSION-----	26
XI-CONCLUSIONES-----	30
XII-BIBLIOGRAFIA-----	31
XIII-ANEXOS-----	33

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

La esclerosis sistémica progresiva (ESP) es un padecimiento del tejido conjuntivo que se caracteriza por la excesiva producción de colágena alteraciones vasculares e inmunológicas que afecta principalmente la piel y algunos órganos internos.(1,2)

La enfermedad se manifiesta frecuentemente entre los 30 y 50 años de edad con una relación mujer varón de 4:1, una prevalencia de 10 a 20 por 100,000 habitantes y una incidencia anual en Estados Unidos de uno a dos casos nuevos por 100,000 habitantes. Se estima que aproximadamente el 90% de los pacientes con esclerodermia presentan afección gastrointestinal de la cual un 60% corresponde a anomalías del vaciamiento gástrico y disfunción intestinal. Esta afección es una causa común de morbilidad y en algunos casos de mortalidad(1,2,3,4,5,6)

Los cambios patológicos en la esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia) a nivel gastrointestinal son similares a los observados en la afección multisistémica. El primer blanco de la esclerodermia a nivel gastrointestinal es la muscularis propia, seguida por la atrofia y la fragmentación de la musculatura lisa con una distribución en parches. Al progresar la enfermedad se presentan infiltración de colágena y fibrosis en forma difusa(5,6,7). La atrofia muscular excede a la fibrosis en el curso final de la enfermedad. Los cambios histológicos en mucosa intestinal no solamente se limitan a fibrosis y atrofia, sino que también se observan cambios en la vasculatura gastrointestinal con preservación de las arterias de grande y mediano calibre, pero con afección de las pequeñas arterias e intersticio caracterizada por esclerosis severa lo cual ocasiona insuficiencia vascular e induración tisular lo cual contribuye en forma preponderante en el desarrollo de los signos y síntomas de

afección gastrointestinal por esclerodermia Desde el punto de vista neuronal se ha determinado que la afección muscular en parte es secundaria a afección neuronal lo cual se ha determinado en estudios posmortem. Llegandose a concluir que la afección neuronal precede a las alteraciones patológicas (2,)

Las alteraciones patológicas antes descritas condicionan signos y síntomas que pueden pasar inadvertidos por lo inespecífico de sus manifestaciones presentando alteraciones motoras con hipotonía, dilatación y retardo en el vaciamiento gástrico Además del peristaltismo antral disminuido, ectasia gástrica que son semejantes a las del estómago vagotonizado o la gastropatía diabética condicionando gran morbilidad Se ha detectado acloridia en el 25%, hipocloridia en 30%, normoclorhidria en el 35% e hiperclorhidria en el 10%, por lo cual como parte de manejo de la misma se han empleado medicamentos procinéticos como la metoclopramida que es un metoxiclorigato derivado de la procainamida con efectos de antagonista dopaminérgico y agonista colinérgico es uno de los medicamentos más empleados que ha demostrado su utilidad en el tratamiento de diversos trastornos gastrointestinales, pero con pocos estudios que demuestren su utilidad en la gastropatía por esclerodermia uno de estos estudios es el de Jonson y colaboradores en el cual se demostró la utilidad de dicho medicamento en el tratamiento de la gastropatía, pero se han reportado casos de pacientes en los cuales se observa poca respuesta a dicho medicamento y presentan adecuada respuesta a los efectos procinéticos de la Eritromicina La Eritromicina es un antibiótico macrolido el cual en estudios recientes ha demostrado ser análogo de la motilina, enzima que juega un papel preponderante en el vaciamiento gástrico La Eritromicina induce la actividad contractil de fase 3 en la mucosa gástrica y duodenal a partir de dosis de 200mg y que

en estudios en pacientes con dicha alteración gástrica ha demostrado eficacia inclusive en quienes ya no respondían a metoclopramida. Otros medicamentos utilizados con fines procineticos en estos pacientes son la cisaprida y el octreotido con efectos beneficios según los resultados de los pocos estudios reportados en la literatura.(2,3,5,8,9,10,11,).

En nuestro medio no se ha evaluado el efecto de la eritromicina en la gastropatía por esclerodermia ni tampoco la magnitud del mismo en comparación con los que se observan con la metoclopramida. Por tanto el propósito de ésta investigación es comparar los efectos de dos esquemas terapéuticos con el fin de determinar la utilidad y la tolerancia de los mismos. Lo anterior se evaluará mediante la determinación del vaciamiento gástrico lo cual se puede realizar por ultrasonografía y gammagrafía nuclear, siendo este último el que ha demostrado una sensibilidad y especificidad de más del 90% por lo que se utilizará en este estudio. También se evaluará la sintomatología de los pacientes antes y posterior al tratamiento con metoclopramida o eritromicina.

Entre los efectos adversos observados con estos medicamentos se encuentran con la eritromicina cierto compromiso auditivo, malestar epigástrico, dolor abdominal, náusea, diarrea y vómito. Los efectos adversos observados con la metoclopramida son sintomatología de liberación extrapiramidal.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Gastropatía por esclerodermia es una entidad frecuente que afecta al 90% de los pacientes, sin embargo las modalidades de tratamiento establecidos tienen efectos muy variables entre los pacientes y estos al poco tiempo de establecidos condicionan cambio frecuente en los mismos o intolerancia. El presente estudio pretende determinar la utilidad de la eritromicina en comparación con la metoclopramida.

1-¿ Es útil la Eritromicina en el tratamiento de la Gastropatía con esclerodermia?

2-¿ Los efectos procinéticos de la eritromicina son iguales o mejores que los observados con metoclopramida?

3-¿ La Eritromicina es bien tolerada?

## OBJETIVO GENERAL

Investigar la utilidad y tolerancia de la eritromicina en comparación con la metoclopramida sobre el vaciamiento gástrico en pacientes con gastropatía por esclerodermia.

## OBJETIVO ESPECÍFICO

-Determinar la utilidad de la Eritromicina en el tratamiento de la gastropatía por esclerodermia

-Determinar si la eritromicina es igual o más efectiva que la metoclopramida en acelerar el vaciamiento gástrico en el tratamiento de la Gastropatía por esclerodermia.

-Determinar la tolerancia de la eritromicina en comparación a la metoclopramida en pacientes con gastropatía por esclerodermia

-Determinar la prevalencia de manifestaciones gástricas en los pacientes con esclerodermia participantes en el estudio

## HIPÓTESIS GENERAL

La Eritromicina es 20% más útil que la metoclopramida y bien tolerada en el tratamiento de pacientes con gastropatía por esclerodermia

## HIPOTESIS ESPECIFICA

La eritromicina produce una mayor disminución del vaciamiento gástrico que la metoclopramida en pacientes con ESP

La eritromicina al igual que la metoclopramida es bien tolerada en los pacientes con ESP

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado abierto

## ESPECIFICACION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Vaciamiento Gástrico-Variable dependiente que es nominal,discreta,finita y aleatoriaEvaluado por el Gammagrama gástrico el cual permite su caracterización y cuantificación. La determinación del mismo se puede realizar con la administración de alimentos líquidos,sólidos y semisólidos. El valor de dicha determinación resulta de la medición de la actividad gástrica en función del tiempo. Se considera gastropatía a la retención determinada por vaciamiento gástrico de los alimentos "standar"de semisólido radiopaco mayor del 70% en un tiempo de 60 minutos o T 1/2 mayor o igual a 25min (valor normal T1/2 20+-3min).Se considerara eficaz el fármaco que muestre por lo menos una disminución en el vaciamiento gástrico mayor o igual al 20%

Esclerosis sistémica Progresiva Variable que es determinista,discreta,infinita y nominal trastorno multisistémico de etiología desconocida caracterizada por fibrosis de la piel,vasos sanguíneos y vísceras con producción excesiva de colágena de características normales,debida a una regulación aberrante del crecimiento celular de los fibroblastos que sugieren un mecanismo inmunológico. Se subdivide en dos grupos principales La esclerodermia cutánea difusa y la esclerosis cutánea limitada. Cabe mencionar que el grado y velocidad de la afección a piel y órganos internos varía con cada paciente.

Se escogieran pacientes que clínicamente cursen con náuseas y vómito por lo menos 2 veces por semana y constipación referida de por lo menos dos días de

evolución,teniendo serie esofagogastroduodenal normal sin evidencia de obstrucción intestinal

**SACIEDAD TEMPRANA** Variable dependiente definida como la sensación de "llenura"antes de haber consumido cierta cantidad de alimento

**NÁUSEA:** Variable dependiente definida como la sensación desagradable referida vagamente al abdomen o epigastrio,y que puede culminar en vómito

**VÓMITO.** Variable dependiente definida como la acción de expulsar material alimenticio desde el estomago por la boca

**DOLOR EPIGASTRICO** Variable dependiente definida como la sensación generalmente localizada a epigastrio de malestar,molestia o aflicción resultante de estimulación de las terminaciones nerviosas especializadas

**HIPOREXIA** Variable dependiente definida como la sensación de falta de apetito

**PIROSIIS:** Variable dependiente definida como la sensación retroesternal de calor o de quemadura que ocurre en oleadas y tiende a ascender hasta el cuello y que puede acompañarse de reflujo de liquido a la boca

**ERITROMICINA.** Variable independiante Antibiotico macrolido análogo de la moticilin ciclasa hormona que juega un papel importante en el vaciamiento gastrico y que a dosis de 250 a 500 mg vo y de 2mg/kg IV ha demostrado efectos procinéticos

**METOCLOPRAMIDA** Variable independiente Antagonista dopamnergico y agonista colinérgico empleado a nivel gástrico a dosis de 10mg vo o iv para acelerar el vacimiento gástrico en diversos grupos de pacientes inclusive con esclerodermia

## UNIVERSO DE TRABAJO

Se seleccionaron pacientes con Esclerodermia diagnosticada en base a los criterios de clasificación de la Asociación Americana de Reumatología (Actualmente ACR) de 1980 que se atienden en el servicio de Medicina Interna del Hospital de especialidades del Centro Médico "La Raza"

## SUJETOS DE ESTUDIO

Se escogieron para participar en el estudio 26 pacientes los cuales cumplen con los criterios de inclusión del estudio

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1-Pacientes con diagnóstico de esclerodermia según criterios de la ACR y que presenten prolongación de la T<sub>1/2</sub> mayor de 25 minutos del vaciamiento gástrico realizado con alimento semisólido

2-Qué cuenten con serie esofagogastroduodenal sin evidencia de obstrucción intestinal

3-Qué no hayan ingerido medicamentos procinéticos 48 horas antes de la realización del vaciamiento gástrico basal

4-Pacientes que acepten participar en el estudio cuyo consentimiento se solicitara por escrito

5-Pacientes que tengan endoscopia realizada en los últimos 3 meses sin evidencia de úlcera péptica

### CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1-Pacientes con ingesta de medicamentos procinéticos (metoclopramida,eritromicina ,cisaprida ,etc)48 horas antes del estudio basal
- 2-Pacientes con antecedentes de cirugía gástrica
- 3-Pacientes con trastornos gastrointestinales(gastritis activa,SxMalaabsorción Intestinal,etc)que afecten la motilidad gastrointestinal
- 4-Pacientes con otras enfermedades sistemicas que pudieran afectar la motilidad gastrointestinal
- 5-Pacientes que ingieran medicamentos que afecten el vaciamiento gástrico

### CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1-Pacientes que presenten vomito al ingerir el fármaco o los alimentos
- 2-Pacientes que presenten alergia o alguna otra reacción adversa atribuible al empleo de los medicamentos utilizados en el estudio
- 3-Pacientes a los que no se les realice los dos vaciamentos gástricos tanto basal como posterior a tratamiento

Tamaño de muestra:26 pacientes.

14 en el grupo de eritromicina

12 en el grupo de metoclopramida

## MÉTODO ESTADÍSTICO

1-Medidas de tendencia central Media( $\bar{x}$ ),Mediana,Moda,Frecuencias,Desviación Estandar(D E)

2- T de student pareada Para la comparación de muestras relacionadas en relación a una variable numérica (Vaciamiento basal vs final)

3-T de student *no pareada* Para la comparación de variables numéricas de grupos independientes (Comparación de vaciamentos entre los ngrupos de tratamiento)

4-Chi<sup>2</sup> para la comparación de la severidad y frecuencia de los síntomas antes y despùes de tratamiento

## MATERIAL Y METODO

Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del centro Medico "La Raza " y cumplieron los criterios de inclusión antes descritos

Previo a la realización del estudio gammagrafico se les realizo SEG.D, endoscopia y cuestionario en el cual se evaluo la magnitud de los sintomas gastrointestinales condicionados por la esclerodermia (Anexo 1) como la saciedad temprana, náusea , vomito, hiporexia, pirosis y dolor epigastrico en la cual se evaluara cada sintoma en una escala de 1 a 3 siendo el 1 leve (sintomas que no interfieren con la actividad diaria), 2 moderada (sintomas que interfieren con la actividad diaria, pero no la limitan) y 3 severo (sintomas que interfieren con la actividad diaria y llegan a limitarla) igualmente se evaluara la frecuencia de los mismos con una escala numerica en la cual una frecuencia de dos a tres veces al mes se le dara valor de =1, una vez a la semana =2, dos a tres veces a la semana =3 y diario = 4

Se les indio un periodo de ayuno de 8 horas previo a la realización del gammagrama gastrico basal el cual se realizo posterior a la ingesta de 113gr de pure de manzana mezclado con Tecnesio Tc 99m y sulfuro coloide (1.8mi). Se realizo el vaciamiento gástrico con una Gammacamara Siemens con computadora Mckintosh integrada, colimador de alta sensibilidad de doble camara por espacio de 1 hora. Posteriormente los pacientes se distribuyeron en forma aleatoria mediante tabla de números aleatorios a recibir eritromicina por vía oral por 4 dias a dosis de 250mg cada 8 horas 30 minutos antes de los alimentos o metoclopramida a dosis de 10mg. El segundo vaciamiento se realizo con la misma gammacamara siemens empleada en

el estudio basal. El médico que realizó la medición de vaciamiento gástrico estuvo cegado al tipo de tratamiento empleado. En la segunda fase del estudio se continuó con la administración de eritromicina y metoclopramida por un mes, con la realización de un cuestionario semanal con el fin de evaluar la respuesta de la sintomatología a la administración del medicamento.

## RESULTADOS

En la tabla número 1 se encuentran los datos demográficos de los pacientes, ambos grupos fueron similares en relación a edad, sexo, tiempo de evolución, tipo de esclerodermia y vaciamiento gástrico basal. En relación a la administración de medicamentos esta también fue similar en ambos grupos a excepción del empleo de dosis bajas de prednisona (dosis  $\times$  de 7.5mg) el cual fue más frecuente en el grupo de eritromicina 42.85% (6 pacientes) en comparación al grupo de metoclopramida en el que ningún paciente ingería dicho medicamento.

En relación al vaciamiento gástrico se encontró una disminución estadísticamente significativa en ambos grupos de tratamiento. En el grupo de eritromicina de una  $T_{1/2x}$ : 46.66 min  $\pm$  18.6 D.E. a 29.58 min  $\pm$  6.4 D.E. con una  $P < 0.001$  (tabla N.2, grafica #.1) y en el grupo de metoclopramida de una  $T_{1/2x}$  de 50.6 min  $\pm$  23.0 D.E. a 43.30 min  $\pm$  18.5 D.E. con reducción estadísticamente significativa con  $P < 0.001$  (Tabla N.3, grafica #2). Sin embargo en la comparación de los vaciamientos gástricos finales de ambos grupos se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la eritromicina con  $P < 0.01$  (Tabla N.4).

En lo concerniente al criterio de eficacia establecido en el estudio como una reducción igual o mayor a 20% solo 64.8% del grupo de eritromicina (9 pacientes) cumplieron con dicho criterio y en el grupo de metoclopramida el 25% (3 pacientes) con una  $P < 0.05$ .

Desde el punto de vista de la tolerancia solo dos pacientes (14.28%) del grupo de eritromicina abandonaron el estudio por efectos adversos uno por alteraciones auditivas y otro paciente por Síndrome diarreico los cuales remitieron una vez

suspendido el tratamiento

Respecto a la prevalencia de las manifestaciones gastrointestinales la saciedad temprana fue la más prevalente ya que la presentaron el 69% de los pacientes seguida por la pirosis, dolor epigástrico en el 61.53%, hiporexia en el 50%, náusea 42.3% y vómito en el 23%. No se observaron cambios estadísticamente significativos en relación a la severidad de los signos y síntomas en ambos grupos de estudio, sin embargo en relación a la frecuencia solo hubo cambios en la frecuencia del vómito e hiporexia en el grupo con eritromicina con valor de  $P < 0.01$ . (Tablas de la 5 a la 16)

TABLA 1-CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES  
CON ESCLERODERMIA

VARIABLES	GRUPO 1 ERITROMICINA (N=14)	GRUPO 2 METOCLOPRAMID A (N 12)	VALOR DE P
EDAD $\bar{x}$ $\pm$ D.E en años	47.6a $\pm$ 14.2	44a $\pm$ 11.6	N/S
SEXO Femenino(F)/ Masculino (M)	13/1	11/1	N/S
T.DE EVOLUCION En años $\pm$ -D E.	9.85 $\pm$ 10	5.91 $\pm$ 3.36	N/S
TIPO DE ESP Limitada (L)/Difusa (D)	8/6	8/4	N/S
MEDICAMENTOS	$\bar{x}$ :5.21	$\bar{x}$ :5.0	N/S
D PENICILAMINA	10	11	N/S
PREDNISONA	6	0	< 0.05
AINES	7	4	N/S
RANITIDINA	9	7	N/S
OMEPRAZOL	3	1	N/S
ALENDRONATO	3	2	N/S
PENTOXIFILINA	7	7	N/S
NIFEDIPINA	4	1	N/S.
OTROS	17	13	N/S

TABLA 2 DIFERENCIA ENTRE VACIAMIENTO GASTRICO BASAL  
Y POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ERITROMICINA EN  
PACIENTES CON ESCLERODERMIA

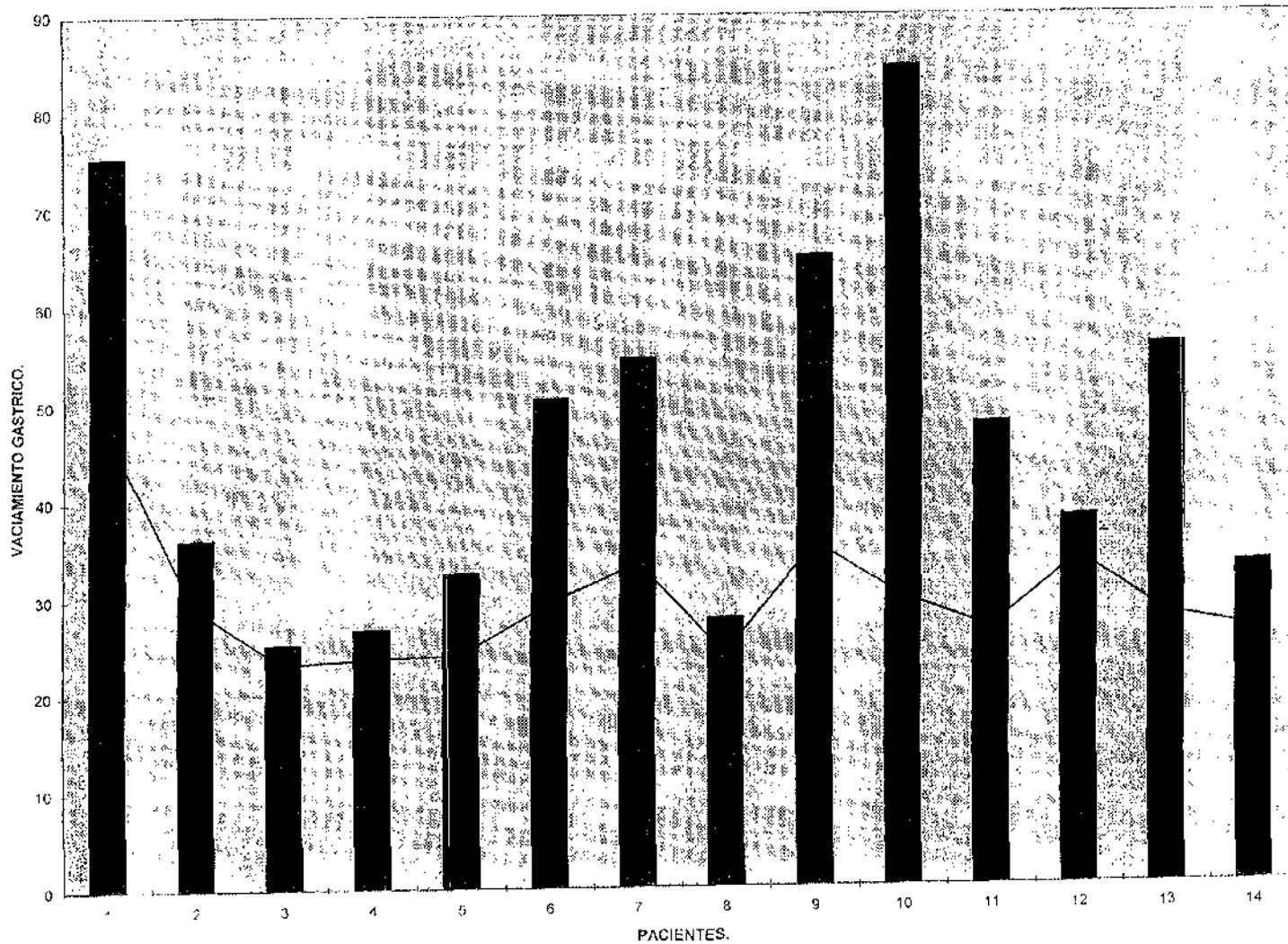
PACIENTES	VACIAMIENTO BASAL	VAC POSTERIOR A TRATAMIENTO	PORCENTAJE DE REDUCCION
1	75.4min.	47.1min	37.53%
2	36.2min	29.1min	19.61%
3	25.3min	23.2min	8.30%
4	26.8min	23.8min	11.19%
5	32.6min	24.1min	26.07%
6	50.5min	29.4min	41.78%
7	54.6min	33.5min	38.64%
8	27.7min	24min	13.35%
9	65min	35.5min	45.38%
10	84.6min	29.80min	64.77%
11	47.8min	26.5min	44.56%
12	38.0min	34min	10.52%
13	55.7min	27.9min	49.9%
14	33.1min	26.3min	20.54%
TOTALx+- D E	x:46.66min+-18.6	x:29.58min+-6.41	x:30.86%*

\*La comparación entre vaciamento basal y final se realizo con pba.t pareada y fue estadísticamente significativa.  $P < 0.001$  x Media, D.E Desviación Estandar

TABLA 3 DIFERENCIA ENTRE VACIAMIENTO GASTRICO BASAL  
Y POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON METOCLOPRAMIDA EN  
PACIENTES CON ESCLERODERMIA

PACIENTES	VACIAMIENTO BASAL	VAC POSTERIOR A TRATAMIENTO	PORCENTAJE DE REDUCCIÓN
1	25min	23.2min	7.2%
2	42.5min	37.2min	5.41%
3	29.7min	27.8min	6.39%
4	30.3min	22.8min	24.75%
5	73.7min	62.3min	15.46%
6	47.8min	41.6min	12.97%
7	38.6min	35.2min	8.80%
8	46min	41min	10.86%
9	78.6min	71.2min	9.41%
10	28.8min	26.5min	7.98%
11	73.8min	57.8min	21.68%
12	92.7min	73.8min	20.38%
TOTAL x ± DE	x:50.63min±23	x:43.30min±18.5	x:12.60%*

\*La comparación entre vaciamiento basal y final se realizó con la prueba T pareada y fue estadísticamente significativa  $P < 0.001$  x .Media D E Desviación Estándar



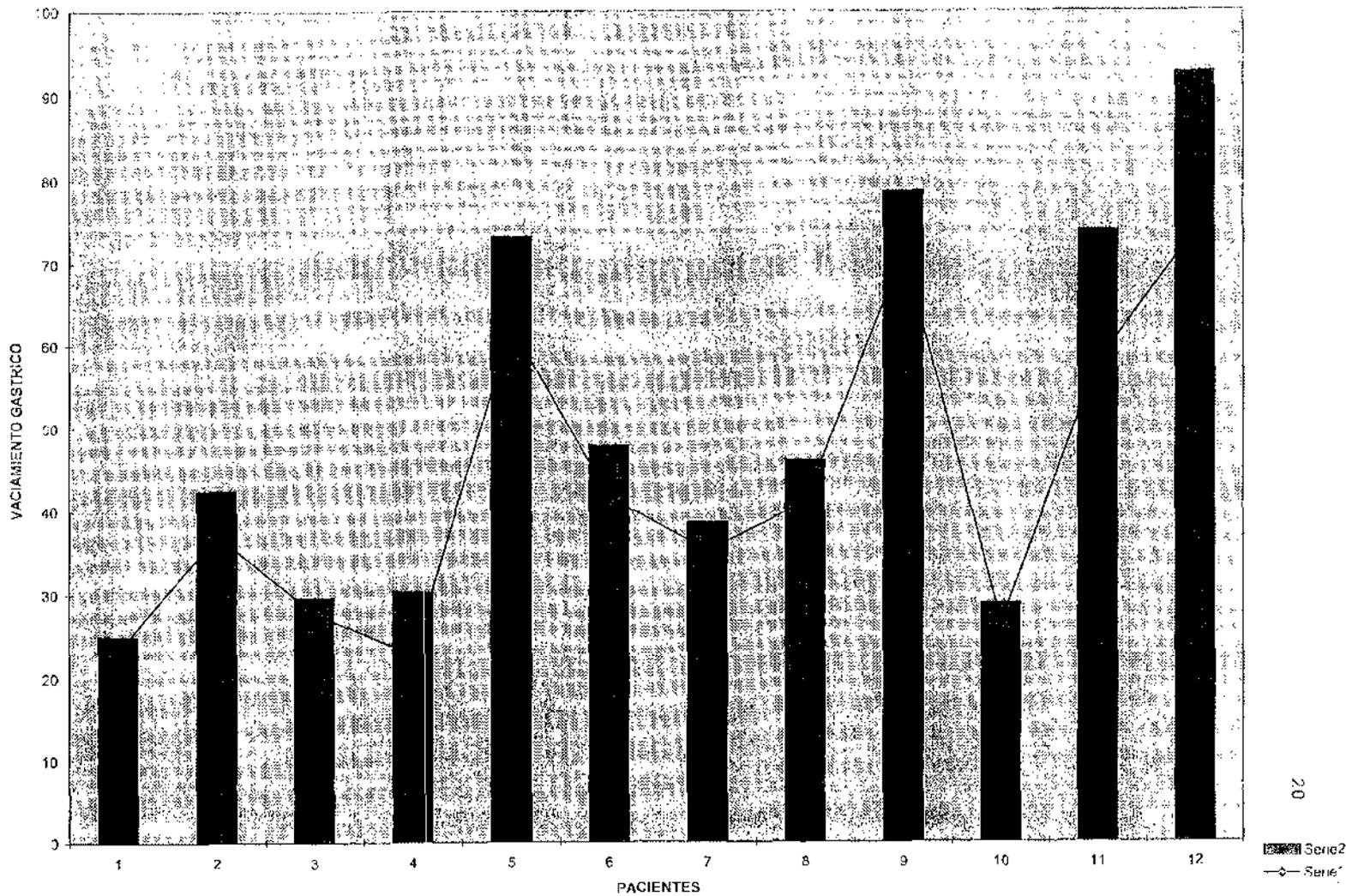


TABLA 4  
COMPARACIÓN ENTRE LOS VACIAMIENTOS GÁSTRICOS ENTRE LOS  
GRUPOS DE TRATAMIENTO

GRUPO DE TRATAMIENTO	ERITROMICINA	METOCLOPRAMIDA	VALOR DE P.
VACIAMIENTO BASAL $\bar{x} \pm D.E$	$\bar{x}:46.66 \pm 18.68$	$\bar{x}:50.63 \pm 23$	N/S
VACIAMIENTO FINAL $\bar{x} \pm D.E$	$\bar{x}:29.58 \pm 6.41$	$\bar{x}:43.30 \pm 18.5$	* $< 0.01$

\*Prueba T para grupos independientes.  $\bar{x}$  Media, D E Desviación Estandar

TABLA 5 DE SEVERIDAD DE LA SACIEDAD TEMPRANA EN AMBOS  
GRUPOS AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO

Tratamiento	M Inicio	M Final	P*	E Inicio	E Final	P*
Asintomatico	3	3	N.S	5	5	N.S
Leve	5	5	N.S	2	3	N.S
Moderado	3	3	N.S	6	6	N.S
Severo	1	1	N.S	1	0	N.S
Total	12	12	N.S	14	14	N.S

\*Valor de Chi<sup>2</sup> M Metoclopramida, E Eritromicina N S No significativo

TABLA 6.FRECUENCIA DE LA SACIEDAD TEMPRANA EN AMBOS  
GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO

Tratamiento	M Inicial	M Final	P*	E Inicial	E Final	P*
Asintomatico	3	3	N.S	5	5	N.S
2 a 3 veces por mes	2	2	N.S	2	2	N.S
1 vez por semana	1	1	N.S	6	1	N.S
2 a 3 veces por semana	3	3	N.S	1	1	N.S
diario	3	3	N.S	0	5	N.S
Total	12	12	N.S	14	14	N.S

\*Valor de Chi<sup>2</sup>, M Metoclopramida, E Eritromicina N S No significativo

TABLA 7 SEVERIDAD DE LA NAUSEA AL PRINCIPIO Y FINAL DEL ESTUDIO EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

Tratamiento	M Inicio	M Final	P*	E Inicio	E Final	P*
Asintomatico	8	8	N.S	7	7	N.S
Leve	3	3	N.S	3	4	N.S
Moderado	1	1	N.S	1	2	N.S
Severo	0	0	N.S	3	1	N.S
Total	12	12	N.S	14	14	N.S

\*Valor de Chi<sup>2</sup> M Metoclopramida, E Eritromicina N S No significativo

TABLA 8, FRECUENCIA DE LA NAUSEA EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y FINAL DEL TRATAMIENTO

Tratamiento	M Inicial	M Final	P*	E Inicial	E Final	P*
Asintomatico	8	8	N.S	7	8	N.S
2 a 3 veces por mes	2	2	N.S	4	3	N.S
1 vez por semana	2	1	N.S	0	1	N.S
2 a 3 veces por semana	0	1	N.S	2	1	N.S
diario	0	0	N.S	1	1	N.S
Total	12	12	N.S	14	14	N.S

\*Valor de Chi<sup>2</sup>, M Metoclopramida, E Eritromicina N S No significativo

TABLA 9 SEVERIDAD DEL VOMITO EN AMBOS GRUPOS DE  
TRATAMIENTO AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO

Tratamiento	M Inicio	M.Final	P*	E Inicio	E Final	P*
Asintomatico	11	11	N.S	9	11	N.S
Leve	0	0	N.S	4	2	N.S
Moderado	1	1	N.S	1	1	N.S
Severo	0	0	N.S	0	0	N.S
Total	12	12	N.S	14	14	N.S

\*Valor de Chi<sup>2</sup> M Metoclopramida, E Entromicina N S No significativo

TABLA 10 FRECUENCIA DEL VOMITO EN AMBOS GRUPOS DE  
TRATAMIENTO AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO

Tratamiento	M Inicial	M Final	P*	E Inicial	E final	P*
Asintomatico	11	11	N.S	9	10	0.01
2 a 3 veces por mes	1	1	N.S	3	2	0.01
1 vez por semana	0	0	N.S	2	2	0.01
2 a 3 veces por semana	0	0	N.S	0	0	0.01
diario	0	0	N.S	0	0	0.01
Total	12	12	N.S	14	14	0.01

\*Valor de Chi<sup>2</sup>, M Metoclopramida, E Entromicina N S No significativo

TABLA 11 SEVERIDAD DEL DOLOR EPIGASTRICO EN AMBOS  
GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO

Tratamiento	M Inicio	M Final	P*	E Inicio	E Final	P*
Asintomatico	5	6	N.S	5	6	N.S
Leve	1	1	N.S	1	2	N.S
Moderado	5	5	N.S	6	4	N.S
Severo	1	0	N.S	2	2	N.S
Total	12	12	N.S	14	14	N.S

\*Valor de Chi<sup>2</sup>, M Metoclopramida, E Eritromicina N S No significativo

TABLA 12 FRECUENCIA DEL DOLOR EPIGASTRICO EN AMBOS  
GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO

Tratamiento	M Inicial	M Final	P*	E Inicial	E Final	P*
Asintomatico	5	6	N.S	5	5	N.S
2 a 3 veces por mes	3	2	N.S	2	2	N.S
1 vez por semana	0	0	N.S	2	1	N.S
2 a 3 veces por semana	3	3	N.S	2	2	N.S
diano	1	1	N.S	3	4	N.S
Total	12	12	N.S	14	14	N.S

\*Valor de Chi<sup>2</sup>, M Metoclopramida, E Eritromicina N S No significativo

TABLA 13 SEVERIDAD DE LA HIPOREXIA EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO.

Tratamiento	M Inicio	M Final	P*	E Inicio	E Final	P*
Asintomatico	7	7	N.S	6	8	N.S
Leve	3	3	N.S	3	2	N.S
Modcrado	2	2	N.S	2	3	N.S
Severo	0	0	N.S	3	1	N.S
Total	12	12	N.S	14	14	N.S

\*Valor de Chi2 M Metoclopramida, E Eritromicina N S No significativo

TABLA 14 FRECUENCIA DE LA HIPOREXIA EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y AL FINAL DEL ESTUDIO

Tratamiento	M Inicial	M Final	P*	E Inicial	E Final	P*
Asintomatico	7	7	N.S	6	8	0.01
2 a 3 veces por mes	1	1	N.S	1	1	0.01
1 vez por semana	1	1	N.S	1	1	0.01
2 a 3 veces por semana	3	3	N.S	3	1	0.01
diario	0	0	N.S	3	3	0.01
Total	12	12	N.S	14	14	0.01

\*Valor de Chi2, M Metoclopramida, E Eritromicina N S No significativo

TABLA 15 SEVERIDAD DE LA PIROSIS EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO

Tratamiento	M Inicio	M Final	P*	E Inicio	E Final	P*
Asintomatico	4	2	N.S	6	7	N.S
Leve	2	2	N.S	3	2	N.S
Moderado	5	7	N.S	2	3	N.S
Severo	1	1	N.S	3	2	N.S
Total	12	12	N.S	14	14	N.S

\*Valor de Chi<sup>2</sup> M Metoclopramida, E Eritromicina N S No significativo.

TABLA 16. FRECUENCIA DE LA PIROSIS EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO.

Tratamiento	M Inicial	M Final	P*	E Inicial	E Final	P*
Asintomatico	4	2	N.S	6	6	N.S
2 a 3 veces por mes	2	2	N.S	2	3	N.S
1 vez por semana	0	0	N.S	3	1	N.S
2 a 3 veces por semana	2	3	N.S	2	3	N.S
diario	4	5	N.S	1	1	N.S
Total	12	12	N.S	14	14	N.S

\*Valor de Chi<sup>2</sup>, M Metoclopramida, E Eritromicina. N S No significativo

## DISCUSIÓN

La esclerosis sistémica progresiva es una enfermedad de etiología desconocida de base fisiopatológica de tipo inmunológica con afectación sistémica de variable magnitud. Dentro de las manifestaciones sistémicas la afectación gastrointestinal se presenta en el 60 a 90% con una alta morbilidad y mortalidad. En la Esclerosis sistémica Progresiva el retardo en el vaciamiento gástrico constituye en mayor o menor medida una de las causas de dicha sintomatología dentro de las cuales destaca la saciedad temprana propiciado en forma directa por el retardo en el vaciamiento el cual condiciona distensión gástrica y subsecuentemente estimulación del centro de la saciedad y finalmente el desarrollo de dicho sintoma.(7) La distensión gástrica por sí misma puede condicionar dolor epigástrico, náusea y vómito por estimulación parasimpática condicionada por la distensión. Por otra parte la pirosis se facilita por retardo del vaciamiento gástrico ya que este incrementa la presión gástrica y facilitaría el reflujo de contenido gástrico a través del esfínter esofágico inferior de ante mano afectado con disminución de su tono tónico característico de la afectación de la esclerodermia a nivel esofágico y que se ha corroborado con estudios manométricos. Por lo anterior consideramos que el incremento del vaciamiento gástrico es una medida terapéutica útil en estos pacientes. Los síntomas y signos antes mencionados fueron los evaluados en el presente estudio, sin embargo reconocemos que muchos de estos si no es que todos pueden ser condicionados por enfermedad ácido péptica entidad frecuente en estos pacientes en la forma de gastritis crónica (7,9) Sin embargo los pacientes en el presente estudio no presentaban datos de actividad de enfermedad ácido péptica en el momento de realización del mismo. Otros estudios han evaluado las alteraciones en el vaciamiento gástrico y han encontrado

retardo en el mismo en forma similar al observado en los pacientes con gastropatía diabética (1,12) y es precisamente en este grupo de pacientes en donde la eritromicina mostró en forma inicial sus efectos procinéticos e inclusive buena tolerancia. Pero a diferencia de los pacientes con gastroparesia condicionada por diabetes mellitus la gastropatía por esclerodermia se caracteriza por fibrosis, afectación microvascular y neuronal, solo concordando con la diabética en esta última y además con disminución de los niveles séricos de motilina la cual es un polipeptido de 22 aminoácidos el cual es responsable del inicio de contracciones migratorias que se desarrollan en forma espontánea durante la digestión y que al disminuir los niveles de dicho polipeptido consecuentemente se alteran (1,2,8). Lo anterior constituye la base fisiológica a través de la cual la eritromicina ejerce su acción la cual fue estudiada por Vito y col quienes fueron uno de los primeros en emplear la eritromicina en el manejo de la gastropatía por esclerodermia encontrando excelentes resultados con la misma (reducción del 62.7% en el vaciamiento gástrico), en contraste en el presente estudio hubo una disminución del 30% en el vaciamiento gástrico con el uso de eritromicina. Otros investigadores empleando otros procinéticos lograron resultados similares por ejemplo, Johnson y col quienes observaron resultados sobre el vaciamiento gástrico con el empleo de metoclopramida con una reducción del 57.1%, sin embargo lo anterior lo realizó solo con 4 pacientes y en su estudio no muestra las características de los mismos, sin embargo es el único estudio en que se empleó la metoclopramida en estos pacientes en busca de valorar en forma objetiva los beneficios potenciales del empleo de dicho medicamento. En nuestro estudio con el empleo de metoclopramida se logró una reducción del 12.30% (11). Otro procinético empleado con los mismos fines es la cisaprida la cual no demostró una reducción de la magnitud de los estudios

antes mencionados (reducción del 25.5%)(13) El presente estudio compara la metoclopramida como procinético más frecuentemente empleado vs eritromicina como medicamento alternativo. Según nuestros resultados se encontro que la metoclopramida y la eritromicina disminuyen el vaciamiento gastrico ,sin embargo la mejoría fue mayor en los pacientes tratados con eritromicina. La eritromicina fue bien tolerada no existiendo diferencia en relación a metoclopramida, lo cual se demuestra por la ausencia de incremento de la sintomatología durante el seguimiento durante 1 mes Otro beneficio que consideramos tiene la eritromicina en relación a la metoclopramida es su aparente utilidad en los pacientes con afectación gastrointestinal avanzada lo cual fue sugerido por Dull y Col quienes en su reporte de caso de una paciente con esclerosis sistémica progresiva con empleo crónico de metoclopramida demostro por gammagrafía la nula respuesta del vaciamiento gastrico,sin embargo con el empleo de eritromicina se observo excelentes resultados en la disminución del vaciamiento gastrico los cuales inclusive llevaron a mejoría clínica de la paciente y se mantuvo por mas de 9 meses de seguimiento (10).Esta observacion de dicho reporte de caso nos podria indicar cierta ineficacia de la metoclopramida muy probablemente condicionada por la afectación neuronal que presentan estos pacientes antes de que la fibrosis se evidencie histologicamente lo cual se ha demostrado en estudios posmortem en pacientes con dicho diagnostico (1,10)Dicha observación concuerda con lo observado en nuestro estudio y que evidencia las gráficas 1 y 2 en donde se puede observar que a partir de una prolongación del vaciamiento gástrico de más de 30 minutos el grado de disminución de la metoclopramida es mínimo en comparación con la eritromicina que inclusive parece incrementar su efectividad con rangos de disminución con promedios de

30% Los datos anteriores nos hacen sugerir la hipótesis de que a mayor afectación intestinal menor efecto de la metoclopramida por la afectación neuronal que inhibe por completo su mecanismo de acción por ser antagonista dopaminérgico y agonista colinérgico, mientras que la eritromicina persistirá con efectos procinéticos ya que estimula en forma directa a los receptores de motilina condicionando incremento en el vaciamiento lo cual sin embargo finalmente disminuiría al progresar la enfermedad y avanzar sobre todo la fibrosis. A pesar de la disminución tan importante que se detectó con el empleo de la eritromicina este no se evidencia en cambios medibles en la sintomatología de los pacientes lo anterior lo consideramos debido en parte al poco tiempo de seguimiento y por otra probablemente al método empleado para la recopilación de los datos la cual consideramos actualmente que a pesar de nuestra traducción numérica de los síntomas el haber realizado una escala análoga visual de 1 a 10 podría haber facilitado y disminuido el factor subjetivo de dicha medición, por otra parte el empleo de una escala numérica y la evaluación de la misma

## CONCLUSIONES

El presente estudio demostró la utilidad de la Eritromicina en el tratamiento de la gastropatía condicionada por esclerodermia la cual fue superior a lo observado con metoclopramida e igualmente fue bien tolerada Sin embargo no se observó mejoría estadísticamente significativa en los síntomas, muy probablemente por el tamaño de la muestra, por lo cual se sugiere la realización de estudios con mayor tamaño muestral para corroborar los efectos que potencialmente puede tener dicho medicamento sobre la morbilidad de estos pacientes

## BIBLIOGRAFIA

- 1-Young M MD,et al RHEUMATIC DISEASE CLIN NORTH AM,  
1996 ,Vol 22,pg 797-823
- 2-Fiorucci S MD,et al Effect of erythromycin on gastric and gallbladder emptying  
and gastrointestinal symptoms in scleroderma patients is maintained medium term  
Am J Gastroenterol 1994,Vol 89,550-555
- 3- American Rheumatism Association Preliminary criteria for the classification  
of systemic sclerosis (SCLERODERMA) Arthritis and  
Rheumatism,1980,vol:23,pg 581-590
- 4-Scleroderma (Systemic Sclerosis) Classification Subsets and  
Pathogenesis(Editorial).J Rheumatology 1988 vol 15, pg.202,205
- 5-Maddern G.MD,et al Abnormalities of esophageal and gastric emptying in  
progressive systemic sclerosis.GASTROENTEROLOGY 1984,87 922-926
- 6 Geppert T et al Southwestern Internal Medicine Conference Clinical  
Features,Pathogenic Mechanism.and New Developments in the Treatment of  
Systemic Sclerosis Am J Med Sci 1990,vol 299,pg 193,209
- 7-Sidney Cohen MD et al The Gastrointestinal Manifestations of  
scleroderma.Pathogenesis and Management.GASTROENTEROLOGY 1980,vol 9  
115-166,1980
- 8 Akesson A,MD,et al Gastrointestinal Regulatory Peptides in Systemic  
Sclerosis Arthritis and Rheumatism,1993,vol.36,1993
- 9-Vito A Md et al Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing  
antral contractions and improved gastroduodenal

coordination GASTROENTEROLOGY 1992,102 823-828

10-Dull JMD,et al Successful treatment of gastroparesis with erythromycin in a patient with progressive systemic sclerosis Am J Med,1990vol 89,pg:528-530

11-Jhonson D et al Metoclopramide response in patients with progressive systemic sclerosis Arch Intern Med vol 147,sept 1997,pg 1597-1601

## ANEXO I

NOMBRE ----- EDAD -----, SEXO -----

FILIACION ----- FECHA DE Dx -----

TRATAMIENTO ACTUAL -----

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD: -----

TIPO DE ESCLERODERMIA DIFUSA ( ) LIMITADA ( ).

SINTOMAS Y SIGNOS SEVERIDAD FRECUENCIA

1 2 3 1 2 3 4

1-Saciedad temprana.

--

--

2.-Naúsea

--

--

3-Vómito

--

--

4-Dolor epigástrico

--

--

5-Hiporexia

--

--

6-Pirosis

--

--

SEVERIDAD

FRECUENCIA

1-Leve

1-Dos a tres veces al mes.

2-Moderado

2-una vez a la semana

3-Severo

3-Dos a tres veces a la semana

4-Diario

NOTA-Favor de marcar en la casilla el número que refleje la intensidad de sus síntomas