

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TRATAMIENTO CON PROCINÉTICOS EN REFLUJO
GASTRO-ESOFÁGICO EN NIÑOS.

REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD DE

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA

THELMA VERÓNICA FERNÁNDEZ NÚÑEZ

TUTOR: DR. JAIME A. RAMÍREZ MAYANS
CO-TUTOR: DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS
ASESOR METODOLÓGICO: DR. IGNACIO MORA MAGAÑA

MÉXICO, D. F.

MMVII



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la oportunidad que me dió, al darme la vida, por ser mi guía y apoyo
cada día.

A mi hija Alexa Fernanda, a mis padres y hermanos, a Adrián, por la paciencia que
han tenido todos al acompañarme en el viaje, por ser mi inspiración y por la lucha
que emprendieron a mi lado, en todo momento.

A toda mi familia y amigos, por su apoyo incondicional.

Muy en especial, a todos los niños que me permitieron llegar hasta donde estoy, y
me permitieron aprender a vivir, con su alegría y amor por la vida.

¡GRACIAS!

CONTENIDO

Índice	Página
I. Introducción.....	1
I.1. Aspectos generales de la enfermedad.....	1
I.2. Consideraciones generales sobre el tratamiento del reflujo gastro-esofágico...5	
I.3. Procinéticos.....	6
II. Justificación del estudio.....	11
III. Hipótesis.....	11
IV. Objetivos.....	11
V. Material y Métodos.....	13
V.1. Definiciones operacionales.....	15
V.2. Estrategia de búsqueda.....	16
V.3. Métodos de la revisión.....	17
VI. Resultados.....	17
VI.1. Descripción de los estudios.....	17
VI.2. Calidad metodológica.....	42
VI.3. Análisis de los resultados.....	43
VII. Discusión.....	45
VIII. Conclusiones.....	49
IX. Bibliografía.....	52
X. Anexos.....	59

TRATAMIENTO CON PROCINÉTICOS EN REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO EN NIÑOS: REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA.

Dra. Thelma Verónica Fernández Núñez*, Dr. Jaime Ramírez-Mayans**, Dra. Ericka Montijo Barrios***, Dr. Roberto Cervantes Bustamante***, Dra. Flora Zárate Mondragón***, Dr. Norberto Mata Rivera***, Dr. Ignacio Mora Magaña****.

Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica*, Director Médico Instituto Nacional de Pediatría**, Servicio de Gastroenterología y Nutrición***, Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación****, Instituto Nacional de Pediatría.

ANTECEDENTES: El reflujo gastro-esofágico (RGE) es un problema común en la infancia, asociado a complicaciones: detención del crecimiento, esofagitis, problemas pulmonares, alteraciones neuro-conductuales. Para el tratamiento se usan los procinéticos (cisaprida, betanecol, metoclopramida, cinitaprida, domperidona). Debido a reportes de efectos adversos se restringió su uso. En México, estos medicamentos continúan siendo utilizados, aunque hasta la fecha no se ha demostrado la eficacia y seguridad.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y la seguridad, de los procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) en pacientes pediátricos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, controlados, realizados en niños entre 0 y 18 años de edad, en pacientes con diagnóstico de RGE ó intolerancia alimentaria enteral, evaluando el tratamiento oral con cisaprida, metoclopramida, domperidona, betanecol o cinitaprida.

RESULTADOS: No fue posible realizar meta-análisis, debido a la heterogeneidad de los resultados de impacto en los ensayos clínicos sobre procinéticos. En los procinéticos evaluados, la evidencia actual es heterogénea, en cuanto a dosis del fármaco administrado y del tiempo de administración, así como de la duración de los estudios y las medidas de resultado empleadas. No es posible determinar conclusiones a favor o en contra de ninguno de ellos. Respecto a los estudios realizados con cinitaprida, no existen ensayos clínicos realizados en niños.

CONCLUSIONES: A pesar del amplio uso de procinéticos en pediatría para tratamiento de reflujo gastro-esofágico, aún no hay suficiente evidencia que compruebe su eficacia para éste uso, así como tampoco hay evidencia que apoye su uso en intolerancia alimenticia.

I. INTRODUCCIÓN

I.1 ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El reflujo gastro-esofágico (RGE) es un problema muy común en la infancia, ocurre en 40-60% en lactantes entre 3 y 4 meses de edad como un fenómeno benigno y fisiológico, a los 10 meses ocurre regurgitación aún en aproximadamente el 55%, pero al año sólo el 5% o menos de los pacientes regurgitan diariamente y a partir de entonces la incidencia disminuye aún más, a la edad de 2 años solo el 2% regurgita, entre los 3 y los 9 años el 2.3%, mientras que entre los 10 y 17 años el 1.4%.^{1,2,3,4,5,6,7,8} En la mayoría de los pacientes la evolución es benigna. El factor que determina la búsqueda de asistencia médica puede ser la ansiedad de los padres o la intolerancia de los síntomas, más que la presencia de complicaciones significativas. En un pequeño número de casos el RGE se asocia a problemas como detención del crecimiento, esofagitis, problemas pulmonares (tos crónica, sibilancias, apnea, ronquera, estridor, bronquitis recurrente, neumonía), alteraciones neuro-conductuales (arqueo de espalda, rechazo al alimento, rumiación, irritabilidad, trastornos del sueño), entre otros.⁹

DEFINICIONES

“Regurgitación” se define como el regreso del contenido gástrico hacia el esófago y la boca sin esfuerzo alguno, sin contracción del diafragma, es la manifestación más común de RGE en niños menores de 1 año de edad. **“Vómito”** es la expulsión del contenido gástrico por la boca, con esfuerzo, por contracción del diafragma con cierre de la glotis.

El **“reflujo gastro-esofágico”** (RGE) se define como el paso involuntario del contenido gástrico al esófago. El **“reflujo gastro-esofágico fisiológico”** es un

evento fisiológico que ocurre durante varias veces al día, particularmente después de la ingesta de alimentos. La mayoría de los episodios son asintomáticos, breves y limitados al esófago distal y presentan valores normales en la determinación de pHmetría esofágica de 24 horas. El **“reflujo gastro-esofágico patológico”** es aquel demostrado por pHmetría esofágica positiva, es decir, valores anormales, implica eventos de reflujo sintomáticos, asociado a manifestaciones gastrointestinales intra-esofágicas o extra-esofágicas, o bien, generales o sistémicos, entre los que se incluyen detención del crecimiento, falla en la ganancia de peso, alteraciones en la conducta alimentario, alteraciones en el patrón del sueño, irritabilidad, neuropatía crónica, alteraciones intra-esofágicas – esofagitis, estenosis-, sangrado oculto o bien hematemesis, episodios de ahogamiento, síndrome de muerte súbita del lactante y Sandifer entre otros. Se puede definir además como primario, secundario, u oculto. El **“reflujo gastro-esofágico primario”** se define como el resultado de una deficiencia o falla primaria de la motilidad gastrointestinal, que trae como consecuencia el paso involuntario de contenido gástrico al esófago. El **“reflujo gastro-esofágico secundario”** es aquel que no es producto de una alteración primaria de la motilidad gastrointestinal, generalmente asociada a procesos infecciosos, metabólicos, alergia a los alimentos, alteraciones neurológicas, o bien con malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal. El **“reflujo gastro-esofágico oculto”** es aquel donde no existen manifestaciones gastro-intestinales, pero sí atípicas o extra-intestinales.¹⁰

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos en el RGE incluyen múltiples factores que intervienen en la peristalsis esofágica, el esfínter esofágico inferior y el vaciamiento gástrico. En las alteraciones de la peristalsis esofágica se incluyen una forma de deglución nocturna “seca”, falta de cantidades suficientes de saliva para el aclaramiento esofágico, impidiendo una adecuada peristalsis primaria y, de igual forma, la peristalsis secundaria negativamente afectada por el reflujo ácido

proveniente del estómago. Esto especialmente en presencia de esofagitis, en la cual se presentan ondas esofágicas de baja amplitud (<30mmHg) que no son propulsivas y retardan el mecanismo de aclaración esofágico. Respecto al esfínter esofágico inferior, el mecanismo más frecuentemente implicado, es la presencia de relajaciones transitorias, espontáneas e inadecuadas de éste. En otras ocasiones la hipotonía e hipertonía del mismo, como en la hernia hiatal, contribuye al RGE. En las alteraciones del vaciamiento gástrico incluye la distensión gástrica causada por la ingestión frecuente de comidas pequeñas. En 50-60% de los niños con RGE existe además retraso del vaciamiento gástrico sin embargo, el papel real de este fenómeno es motivo aún de controversia. El tipo de alimento y la osmolaridad del mismo juegan un papel relevante en dicho vaciamiento gástrico.^{10, 11}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de RGE se realiza sobre bases clínicas, aún cuando existe un amplio espectro de presentación clínica de acuerdo a la edad. El RGE puede estar presente con síntomas clásicos (regurgitación, vómito, pirosis, etc.), síntomas atípicos (manifestaciones respiratorias, problemas del sueño o de la alimentación, postura anormal, dolor retroesternal, etc), o con síntomas de alarma (pérdida de peso, disfagia, sangrado, anemia, dolor retroesternal, etc). La regurgitación con vómito ocasional es la presentación más frecuente del RGE infantil; en lactantes y pre-escolares debido a la dificultad en la expresión verbal, los síntomas equivalentes a la pirosis del adulto pueden ser el llanto persistente, irritabilidad, arqueo posterior (Sandífer), problemas con el sueño y alimentación.^{1, 2, 7, 10, 11, 12, 13} Aunque no son esenciales para el diagnóstico, existen varias herramientas utilizadas para estudiar la causa y cantidad de reflujo, así como para determinar la presencia de complicaciones relacionadas con el mismo, los que incluyen:

Serie esófago-gastro-duodenal con bario: Se utiliza para diagnosticar anomalías anatómicas, como hernia hiatal, fístula traqueo-esofágica, atresia esofágica, no provee información sobre la función fisiológica del esófago. En

comparación a la pHmetría intraesofágica de 24 horas, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo son 31% vs. 86%, 21% vs. 83% y 80 vs. 82%, respectivamente. Por tal motivo, no tiene valor para diagnóstico de RGE patológico.^{13, 14, 15}

Estudio pHmetría intra-esofágica de 24 horas: Continúa siendo el estándar de oro en el diagnóstico de RGE. El índice de reflujo, definido como el porcentaje de tiempo total que el esófago está expuesto a un pH menor de 4, es la medida más válida del reflujo gástrico ácido; el límite superior normal es 12% en lactantes, 5.4% en niños mayores de 9 años y 6% en adultos. Este estudio identifica tanto el reflujo fisiológico como el patológico, es de utilidad en determinar la contribución del RGE a entidades pulmonares y otorrinolaringológicas como asma o estridor, etc. No se requiere en casos con diagnóstico clínico de RGE y sin evidencia de complicaciones.^{13, 14, 15, 16}

Endoscopia gastrointestinal superior y biopsia: No diagnostica reflujo sino complicaciones del mismo. Se puede realizar la diferenciación entre esofagitis asociada a reflujo y otras etiologías de enfermedad esofágica, incluyendo esofagitis eosinofílica o infecciosa. Sin embargo, una histología esofágica normal no excluye RGE. Es de utilidad en el diagnóstico de complicaciones como esófago de Barrett.^{13, 14}

Impedanciometría eléctrica esofágica intraluminal: Es de utilidad para detectar reflujo tanto ácido como no-ácido, midiendo el flujo retrógrado en el esófago, determinado por impedancia eléctrica. En estudios en adultos las mediciones de impedanciometría han sido utilizadas en conjunto con pHmetría esofágica para proveer un panorama más completo del movimiento del bolo en el esófago. A pesar de su potencial utilidad, este estudio no ha sido validado en niños.^{14, 17}

Gamagrafía: Se utiliza leche o fórmula marcada con tecnecio⁹⁹ en pacientes con riesgo de aspiración. Se realizan estudios de imagen y puede determinar si ocurre aspiración, provee información además sobre el vaciamiento gástrico, que puede ser anormal en pacientes con RGE.

Manometría esofágica: No diagnostica reflujo. Proporciona una evaluación cualitativa y cuantitativa de las presiones intraluminales, actividad de coordinación

de la presión del músculo esofágico liso y de la motilidad esofágica. Se utiliza en sospecha de alteración de la motilidad esofágica como en odinofagia, dolor torácico, etc. También es de utilidad en patología sistémica con involucro esofágico como en esclerodermia.^{13, 14, 15}

Ultrasonido: Puede ser útil para conocer el vaciamiento gástrico en niños menores de 6 meses con ingesta exclusiva de leche. No hay un gran consenso en cuanto a la utilidad real del estudio.¹⁰

I.2 CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL TRATAMIENTO DEL REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO.

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye cuatro modalidades principales: 1) medidas en la posición, 2) medidas nutricionales, 3) cirugía, 4) fármacos.

La modificación en el estilo de vida puede beneficiar muchos pacientes con RGE, aunque estos cambios por sí solos es improbable que controlen los síntomas en la mayoría de los pacientes. Incluyen elevación de la cabecera e la cama a 30° y cambios en medidas nutricionales como pequeñas comidas, evitar ciertos alimentos que exacerban el reflujo (en niños mayores, por ejemplo: cafeína, cítricos, tomate, pimienta, alimentos condimentados o fritos).

El tratamiento quirúrgico en la actualidad está indicado sólo para pacientes con complicaciones severas del RGE (por ejemplo aspiración en pacientes con daño neurológico y alteración en la mecánica de la deglución, hernia hiatal, estenosis péptica con síntomas persistentes de reflujo, esófago de Barret y en algunos casos de cardiopatía congénita con importante regurgitación o vómito).^{9, 10, 11, 13, 14, 15}

El tratamiento farmacológico incluye inhibidores de secreción de ácidos (cimetidina, ranitidina, omeprazol, lansoprazol) con o sin agentes procinéticos (cisaprida, betanecol, metoclopramida, cinitaprida, domperidona), medicamentos que en este estudio nos competen. La elección del fármaco a utilizar depende de la edad del paciente, del tipo y severidad de los síntomas.^{7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21}

I.3. PROCINÉTICOS

PROCINÉTICOS

Los procinéticos reducen la regurgitación por sus efectos en la presión del esfínter esofágico inferior y la motilidad, así como en la peristalsis esofágica y el vaciamiento gástrico, por esta razón interactúan con los mecanismos fisiopatológicos del RGE en los lactantes, los cuales se relacionan con inmadurez de la función motora gastro-esofágica.^{7, 22}

Los procinéticos gastrointestinales benzamidas (metoclopramida, cisaprida, cinitaprida, entre otros), continúan siendo utilizados para el tratamiento de trastornos de la motilidad, tales como reflujo gastroesofágico, gastroparesia, dispepsia funcional y constipación. Existen otros procinéticos, no pertenecientes al grupo de benzamidas, como domperidona y betanecol que también han sido utilizados en este tipo de padecimientos.^{11, 23}

HISTORIA PROCINÉTICOS

La primer benzamida utilizada para esta indicación fue la metoclopramida, que se encontró mejoraba la motilidad intestinal alta, en 1964. La teoría dopaminérgica se pensó en 1970 y a principios de 1980, para explicar la acción procinéctica gastrointestinal de la metoclopramida y la cleboprida, los cuales junto con la dopamina (la cual químicamente no está relacionada) son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂; por lo tanto, se pensó que su acción era debida al

bloqueo de los receptores D₂. Los antagonistas sintéticos de los receptores dopaminérgicos disponibles a finales de los 70's eran solo moderadamente específicos para receptores de la dopamina y tenían afinidad por receptores 5-HT y/o α -adrenorreceptores. Las benzamidas de primera generación como la metoclopramida, bromoprida y cleboprida son antagonistas de receptores periféricos de dopamina D₂, la segunda generación de benzamidas (cisaprida, renzaprida) sólo tienen moderada o nula afinidad por estos sitios. El antagonismo de los receptores D₂ no explica en general la acción estimulante de la motilidad gastrointestinal de las benzamidas. En los seres humanos, las benzamidas parecen incrementar el vaciamiento gástrico y la motilidad gastroduodenal a través de la estimulación neuronal de los receptores 5-HT₄ en los nervios colinérgicos. No se ha establecido si el incremento en la presión del esfínter esofágico inferior después de la administración de benzamidas es debido a la estimulación de receptores 5-HT₄. Respecto al efecto de las benzamidas en la motilidad intestinal inferior, se sabe que la cisaprida estimula levemente la motilidad colónica y es moderadamente efectiva en la constipación.²⁴

METOCLOPRAMIDA

Agente colinérgico que estimula los receptores antagonistas de dopamina. Libera acetilcolina de las neuronas colinérgicas. Dado que es un estimulante colinérgico no tiene efecto sobre la secreción gástrica ni en los niveles séricos de gastrina. Aumenta la amplitud y la duración de contracciones del cuerpo esofágico y del tono del esfínter esofágico inferior. También aumenta las contracciones del antro y relaja el píloro y el bulbo duodenal. Estos efectos ayudan a coordinar la actividad muscular gástrica, pilórica y duodenal. No se recomienda su uso en menores de un año por los efectos extra-piramidales. Otros de los efectos adversos reportados en la literatura incluyen toxicidad cardíaca, metahemoglobinemia, sulfahemoglobinemia, efectos neuroendócrinos como galactorrea, además se ha reportado que induce torsade de pointes. Los efectos a largo tiempo de la administración de metoclopramida a nivel cerebral no están claros.^{10, 11}

CISAPRIDA

Es una benzamida sin efecto antidopaminérgico ni colinérgico. Agente agonista serotoninérgico que facilita la liberación de acetilcolina en la sinapsis de los plexos mientéricos, ejerciendo un efecto de excitación al tracto gastrointestinal. Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y la amplitud de las contracciones esofágicas, e incrementa la contracción y la coordinación antropilóricas. Por otra parte disminuye la exposición al ácido y mejora el aclaramiento esofágico, el índice de reflujo, la duración de los episodios de éste y los episodios de reflujo mayores a 5 minutos. En los ensayos clínicos no se han reportado serios eventos adversos en lactantes, existen sólo reportes aislados de eventos adversos serios como reacciones extrapiramidales, convulsiones en pacientes epilépticos, además posee propiedades de anti-arritmicos clase III, prolonga la duración del potencial de acción retrasando la repolarización cardíaca, aunque muchos de los estudios no reportan un incremento del intervalo QT. Se ha reportado torsades de pointes especialmente en pacientes que están recibiendo grandes cantidades de macrólidos. Por lo tanto, no se debe utilizar en pacientes con cardiopatía congénita que implique alteraciones del ritmo, QT congénito prolongado, desequilibrio ácido-base, electrolítico, diarrea, convulsiones (puede atravesar la barrera hematoencefálica), historia de episodios de ahogamiento o síndrome de muerte súbita del lactante. No debe utilizarse de manera simultánea con macrólidos, antirretrovirales, ketoconazol y derivados y jugo de toronja, porque inhiben la vía metabólica del citocromo p-450. Utilizarse con precaución en niños prematuros de bajo peso.

Aunque se prohibió el uso de cisaprida en niños en algunos países, se prescribió a más de 36 millones de niños en todo el mundo, incluyendo un 19% de recién nacidos prematuros en unidades neonatales de Canadá. En 1999 una declaración unánime de la European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition recomendó la cisaprida como fármaco de primera elección, dado que los beneficios potenciales superan ampliamente los riesgos potenciales y proveen justificación importante para su uso continuado. Desde 1993 hubo 175 informes en

todo el mundo de arritmia cardiaca fatal o muerte súbita asociados con el uso de cisaprida, al menos dos muertes en niños y 261 arritmias ventriculares graves aunque no fatales. Estos eventos adversos llevaron al retiro de la cisaprida de los mercados de Reino Unido y EEUU en julio del 2000.^{10, 11, 18, 20, 25, 26}

CINITAPRIDA

Cinitaprida es una ortopramida (benzamida sustituida) que fue sintetizada y desarrollada entre los años 1981 y 1987. Produce una importante acción antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT₄ ubicados en el plexo mientérico, tanto a nivel gastrointestinal alto (esófago, estómago y duodeno) como bajo (intestino delgado y grueso). La activación de éstos receptores, junto con el bloqueo concomitante de los receptores D₂ de la dopamina, la cual actúa como un freno a la transmisión colinérgica postganglionar, produce un aumento de la liberación de acetilcolina y, en consecuencia, un incremento del peristaltismo del tubo digestivo. Así mismo se menciona que mediante el bloqueo de los receptores 5-HT₂ pre-sinápticos, Cinitaprida daría lugar a un aumento de la síntesis y liberación de serotonina, resultando en mayor actividad serotoninérgica. (Tabla 1)

	Antagonista 5-HT ₂	Antagonista 5-HT ₃	Agonista 5-HT ₄	Antagonista D ₂
Metoclopramida	-	-	-	++
Cleboprida	-	-	-	+++
Cisaprida	+	-	+++ _±	+
Cinitaprida	+++	-	++	+++ _±

Tabla 1. Perfil farmacológico de las diferentes ortopramidas según su acción en diferentes receptores farmacológicos.

Cinitaprida tiene una absorción completa, la concentración máxima eficaz en adultos (masculino de 70 kg) que se alcanza con 1 mg. es de 0.3 y 0.5 ng/ml. El metabolismo es hepático, con un efecto de primer paso. Su biodisponibilidad es entre 10 y 15%, la eliminación es fundamentalmente biliar. No se ha encontrado acumulación tras su administración.^{27, 28}

DOMPERIDONA

Es un benzimidazol, antagonista de los receptores de dopamina. No tiene actividad colinérgica. Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y mejora el vaciamiento gástrico, pues estimula la actividad antropilórica. Se ha observado disminución de los eventos de reflujo postprandiales. Se han reportado efectos extra-piramidales similares a los de metoclopramida en menores de un año, además se ha reportado efectos adversos electrofisiológicos cardiacos similares a los de cisaprida y de fármacos antiarrítmicos clase III. La administración intravenosa causa prolongación del intervalo QT y fibrilación ventricular.^{10, 11}

BETANECOL

Es un fármaco agonista muscarínico y se ha demostrado que incrementa la presión del esfínter esofágico inferior. Sus efectos en el RGE son ambiguos y sobre todo, tiene desventajas para pacientes con síntomas respiratorios debido a que causa broncoespasmo. La relativa falta de éxito del betanecol puede ser atribuida al hecho de que la mayoría de los pacientes con RGE no tienen una disminución en la presión basal del esfínter esofágico inferior.¹⁸

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los procinéticos son medicamentos ampliamente utilizados en pediatría, sobre todo en padecimientos como el reflujo gastro-esofágico o en intolerancia alimentaria enteral. En 1999 se publicaron las guías de la European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition donde se recomendaba la cisaprida como fármaco de primera línea para el manejo de la enfermedad por RGE,²⁹ sin embargo debido a reportes de riesgo de efectos adversos potenciales se restringió su uso en algunos países, como EEUU y Reino Unido en el año 2000.³⁰ En México, estos medicamentos, incluyendo a la cisaprida, continúan siendo utilizados, aunque hasta la fecha no se ha demostrado la eficacia y seguridad,³¹ y así mismo, se desconoce cual de las opciones de procinéticos empleados en niños es la mejor o si es necesario buscar nuevas alternativas, por lo que es necesario sopesar si riesgo de eventos adversos serios es compensado por los beneficios del tratamiento. Los resultados servirán para normar la conducta del uso de procinéticos en niños con RGE o intolerancia alimentaria enteral.

III. HIPÓTESIS

El tratamiento con procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) mejora la respuesta clínica con adecuada seguridad, en pacientes pediátricos con reflujo gastro-esofágico o intolerancia alimentaria enteral.

IV. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la eficacia, a través de la mejoría clínica y la seguridad analizando los efectos adversos, de los procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) en pacientes pediátricos con reflujo gastro-esofágico o intolerancia alimentaria enteral.

Objetivos particulares

Primarios

Comparar la respuesta clínica al tratamiento con procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) en pacientes pediátricos con reflujo gastro-esofágico o intolerancia alimentaria enteral.

Analizar los efectos adversos secundarios a procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) en pacientes pediátricos con reflujo gastro-esofágico o intolerancia alimentaria enteral.

Evaluar los cambios en los parámetros de pHmetría esofágica con procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) en pacientes pediátricos con reflujo gastro-esofágico.

Evaluar el tiempo de vaciamiento gástrico con procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) en pacientes pediátricos con reflujo gastro-esofágico o intolerancia alimentaria enteral.

Secundarios

El tratamiento con procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) mejorará la respuesta clínica en pacientes pediátricos con reflujo gastro-esofágico o intolerancia alimentaria enteral.

El tratamiento con procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) es seguro y presenta efectos adversos mínimos en pacientes pediátricos con reflujo gastro-esofágico o intolerancia alimentaria enteral.

El tratamiento con procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) normaliza los parámetros de pHmetría esofágica en pacientes pediátricos con reflujo gastro-esofágico.

El tratamiento con procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, betanecol y cinitaprida) mejora el tiempo de vaciamiento gástrico en pacientes pediátricos con reflujo gastro-esofágico o intolerancia alimentaria enteral.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

Tipos de estudios:

- Ensayos clínicos, Aleatorizados, Controlados.

Tipos de participantes en los estudios:

- Niños entre 0 y 18 años de edad.
- Que incluyan pacientes con diagnóstico de reflujo gastro-esofágico.
- Que incluyan pacientes con diagnóstico de intolerancia alimentaria enteral.
- Que evalúen el tratamiento oral con cisaprida, metoclopramida, domperidona, betanecol o cinitaprida.
- Que el tratamiento haya sido administrado al menos durante 7 días.
- Que informen al menos uno de los resultados primarios.

Tipos de intervención en los estudios:

1. Cisaprida

1.1 Cisaprida versus placebo

1.2 Cisaprida versus otros tratamientos médicos

1.3 Cisaprida versus intervenciones dietéticas

1.4 Cisaprida versus control de la posición

1.5 Cisaprida versus cualquier combinación de tratamiento no quirúrgico

2. Metoclopramida

2.1 Metoclopramida versus placebo

2.2 Metoclopramida versus otros tratamientos médicos

2.3 Metoclopramida versus intervenciones dietéticas

2.4 Metoclopramida versus control de la posición

2.5 Metoclopramida versus cualquier combinación de tratamiento no quirúrgico

3. Domperidona

3.1 Domperidona versus placebo

3.2 Domperidona versus otros tratamientos médicos

- 3.3 Domperidona versus intervenciones dietéticas
- 3.4 Domperidona versus control de la posición
- 3.5 Domperidona versus cualquier combinación de tratamiento no quirúrgico
- 4. Betanecol
 - 4.1 Betanecol versus placebo
 - 4.2 Betanecol versus otros tratamientos médicos
 - 4.3 Betanecol versus intervenciones dietéticas
 - 4.4 Betanecol versus control de la posición
 - 4.5 Betanecol versus cualquier combinación de tratamiento no quirúrgico
- 5. Cinitaprida
 - 5.1 Cinitaprida versus placebo
 - 5.2 Cinitaprida versus otros tratamientos médicos
 - 5.3 Cinitaprida versus intervenciones dietéticas
 - 5.4 Cinitaprida versus control de la posición
 - 5.5 Cinitaprida versus cualquier combinación de tratamiento no quirúrgico

Tipos de medidas de resultado:

Los resultados primarios se definen de acuerdo a la primicia de que el tratamiento con procinéticos está dirigido fundamentalmente a mejorar los síntomas de reflujo gastro-esofágico o intolerancia alimentaria enteral, que es la verdadera respuesta clínica del paciente y evitar complicaciones, lo que por lo general precede a otras pruebas diagnósticas, mismas que no correlacionan adecuadamente con la respuesta clínica. Por lo tanto los resultados secundarios incluyen estas pruebas diagnósticas, pues no necesariamente hablan de mejoría clínica del paciente.

Criterios de exclusión

- Ensayos clínicos no aleatorizados.
- Ensayos clínicos no controlados.
- Ensayos clínicos en los cuales se evalúen los procinéticos para otros fines terapéuticos que no sea reflujo gastro-esofágico ó intolerancia alimentaria

enteral, como en la constipación funcional crónica, por ser entidades clínicas diferentes, que pueden deberse a otros mecanismos fisiológicos y responder a los procinéticos de manera distinta.

- Administración de la maniobra por vía intravenosa.
- Administración de la maniobra por menos de 7 días.

V.1. DEFINICIONES OPERACIONALES

Se decidió evaluar los estudios para determinar la eficacia, de acuerdo a los resultados sobre síntomas o cambios en los síntomas, así como la ganancia ponderal, o en la tolerancia alimentaria enteral, calificándolos como “igual” o “peor” versus “mejoría” y además se redefinieron los resultados como “cualquier síntoma” versus “ningún síntoma”, puesto que son los resultados que mejor establecen la “mejoría clínica”, respuesta al tratamiento y eficacia del fármaco, incluyéndose por ello dentro de los resultados primarios.

RESULTADOS PRIMARIOS

- Síntomas o cambios en los síntomas de reflujo gastro-esofágico (regurgitación, llanto, irritabilidad, vómitos, arcadas) evaluados subjetivamente por los padres o por el médico tratante.
- Cambios en la tolerancia alimentaria enteral evaluado subjetivamente por el médico tratante.
- Ganancia de peso.
- Eventos adversos: meteorismo, dolor abdominal, irritabilidad, hipersensibilidad, convulsiones, efectos extra-piramidales, aumento en frecuencia urinaria, anomalías de la función hepática, arritmias cardiacas intervalo QTc prolongado en el electrocardiograma.

RESULTADOS SECUNDARIOS

- Episodios de reflujo medidos por monitorización extendida del pH esofágico: porcentaje de tiempo durante el cual el pH<4 (“índice de

reflujo”), número de episodios de pH<4 con duración mayor de 5 minutos, duración del periodo mas largo de pH<4.

- Presión del esfínter esofágico inferior por manometría esofágica.
- Tiempo de vaciamiento gástrico medido por gamagrafía de vaciamiento gástrico.
- Residuo gástrico medido por volumen de aspirado gástrico.
- Evaluación perímetro abdominal.
- Evidencia histológica de esofagitis por biopsia.

Para determinar la seguridad de los fármacos estudiados, se incluyeron dentro de los resultados primarios, los efectos adversos, o los eventos adversos informados por los estudios incluidos. Los resultados secundarios, como las estimaciones de pH esofágico, se consideraron así por relacionarse de manera insuficiente con los síntomas y la respuesta al tratamiento.^{32, 33}

V.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se llevaron a cabo búsquedas en el Registro Central de Ensayos de Cochrane (Cochrane Central Trials Register, CCTR) y en el registro de ensayos especializado del Grupo Cochrane de enfermedades esófago-gástricas, de intestino delgado y pancreáticas, utilizando términos relacionados con el reflujo gastro-esofágico y cisaprida, metoclopramida, domperidona, betanecol y cinitaprida. Además se realizó la búsqueda en las bases de datos electrónicas PUBMED, OVID, EMBASE, LILACS, SCIELO. La estrategia de búsqueda incluyó los términos MeSH apropiados y términos de texto incluyendo: “gastro-esophageal reflux”, “gastro eosophageal reflux”, “reflux”, “reflux, gastro-esophageal”, “gastro-oesophageal reflux”, “gastro oesophageal reflux”, “reflux, gastro-oesophageal”, “esophageal reflux”.

V.3. MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Se examinaron los títulos y resúmenes de todos los estudios identificados por las búsquedas electrónicas, se obtuvieron todos los estudios potencialmente elegibles y se revisaron verificando los criterios de inclusión y exclusión, posterior a lo cual se hizo la elección de los estudios. Se evaluó la calidad metodológica de los ensayos incluidos, mediante la escala de Jadad.³⁴

Se obtuvo información sobre el método de asignación a la maniobra, cegamiento de la maniobra, cegamiento de la evaluación del resultado y las intervenciones y resultados pertinentes.

Preferentemente se incluyeron síntomas evaluados por padres ya que éstos tienden a tener más contacto con sus hijos y tienen así una visión más acertada del cambio de los síntomas. Cuando no se contó con este dato se incluyeron medidas realizadas por el investigador o médico tratante, ya que ellos también llevaban la información de la evolución del paciente y de dicha entidad.

VI. RESULTADOS

VI.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

El número de publicaciones por base de datos se puede observar en el Cuadro N° 1, así como por cada fármaco motivo de este trabajo. El total de artículos, sin embargo algunos documentos pueden estar registrados en dos o mas bases de datos, por lo que el número total de documentos no necesariamente es el total que se refleja en el Cuadro N° 1.

Cuadro N° 1. Publicaciones por Base de Datos y por Fármaco

	PubMed	Ovid	EMBASE	Lilacs	Scielo	Total
Betanecol	2	0	2	0	1	5
Cinitaprida	0	0	0	0	0	0
Cisaprida	16	23	12	4	4	59
Domperidona	3	3	1	3	2	12
Metoclopramida	9	13	1	6	14	43
Total	30	39	16	13	21	119

De las búsquedas realizadas fueron elegibles para nuestro estudio 6 de metoclopramida (uno de ellos compartido en el grupo de domperidona y reportado en este grupo de metoclopramida), 17 ensayos clínicos de cisaprida, 3 de domperidona, 1 de betanecol. Respecto a cinitaprida, se incluyeron 9 estudios realizados en adultos hasta este momento (ver cuadros 2, 3, 4, 5 y 6: “características estudios incluidos”).

Los artículos sobre cinitaprida no cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio, pues no hay ensayos clínicos realizados en niños, sin embargo se

incluyeron los estudios realizados en adultos por ser un tratamiento factible, interesante, novedoso, relevante y que sería de gran impacto como una alternativa al tratamiento en niños y de hecho ya se comercializa una presentación pediátrica.

Se excluyeron en total 30 estudios, de los cuales 8 fueron estudios abiertos (Bravo 1995³⁵, Ramírez-Mayans 2000³⁶, Benatar 2001³⁷, Dubin 2001³⁸, Corvaglia 2004³⁹, Ribeiro 2001⁴⁰, Cools 2003⁴¹, Semama 2001⁴²), Seis estudios no fueron aleatorizados ni controlados (Pons 1990⁴³, Bruns 2002⁴⁴, Hyams 1986⁴⁵, Kearns 1988⁴⁶, Khoshoo 2000⁴⁷, Ariagno 2001⁴⁸), en 4 estudios utilizaron la administración del medicamento intravenoso (Hyman 1985⁴⁹, Hyman 1988⁵⁰, Lucchini 1986⁵¹, Cucchiara 1990⁵²), dos estudios administraron el tratamiento sólo por un día (Pons 1993⁵³, Forbes 1986⁵⁴). Dos de los estudios no cumplían con la evaluación de resultados primarios ni secundarios (evaluación variables desenlace distintas) (Jordan 2006⁵⁵, Heine 1996⁵⁶), en 3 estudios los criterios de inclusión al estudio no eran adecuados para la evaluación del presente estudio (Cassinello 2005⁵⁷, Sander 2001⁵⁸, Saye 1987⁵⁹), en 5 estudios fueron estudiados en su mayoría o totalidad, pacientes adultos utilizando procinéticos donde sí existen estudios en niños (Henry 1994⁶⁰, Katschinsky 2000⁶¹, Castell 1998⁶², Langer 1993⁶³, Maddern 1991⁶⁴) (Ver cuadro 7: “características artículos excluidos”).

METOCLOPRAMIDA

Craig 2006⁶⁵, en una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, incluyó estudios aleatorios (paralelos o cruzados) que evaluaron los alimentos espesados, los cambios de posición o la metoclopramida para el tratamiento de RGE en niños de 1 mes a 2 años de edad con desarrollo normal. El RGE diagnosticado por signos y síntomas o mediante monitorización del pH. De los estudios incluidos, siete ensayos evaluaron la metoclopramida. Pudieron realizarse pocas comparaciones y por lo tanto, las medidas de resumen se realizaron con dos o tres estudios. Los siete estudios de la metoclopramida utilizaron diversos resultados. En comparación con el placebo, la metoclopramida

reduce los síntomas diarios (DME -0,73; intervalo de confianza del 95%: -1,16 a -0,30) y el índice de reflujo (DMP -2,80%; intervalo de confianza del 95%: -5,58 a -0,01). La misma aumenta los efectos secundarios. Se concluyó que la metoclopramida puede presentar algunos beneficios en comparación con el placebo en el tratamiento sintomático para el RGE, pero los mismos deben sopesarse con los posibles efectos secundarios.

Bellisant 1997⁶⁶, en un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo en lactantes de 1 a 8 meses de edad con reflujo gastroesofágico diagnosticado por pHmetría, con índice de reflujo >5%, administró durante 14 días metoclopramida a 0.2mg/kg/dosis c/8 horas ó placebo. Incluyó 39 pacientes (19 del grupo tratado con metoclopramida y 20 del grupo placebo). No se demostró el beneficio esperado. La mejoría en la principal variable de desenlace fue 30%±48%. Los estimados del promedio fue 22% para placebo y 39% para metoclopramida (p=0.28, análisis secuencial). En el día 14, el porcentaje de tiempo con pH<4 fue de 8.1%±11.7% para placebo y 6.7%±9.2% para metoclopramida (p=0.68, prueba de t) y el número de episodios de reflujo >5 minutos fue de 3.0±3.5 para placebo y de 1.9±3.0 para metoclopramida (p=0.33, prueba de t). Se observó una tendencia para mejoría superior con metoclopramida que con placebo en la principal variable de desenlace, fue menor que la esperada y la diferencia no fue significativa. Comparado al diseño de fase única, la prueba triangular permitió detener el estudio con un 15% de reducción en el tamaño de la muestra.

Machida 1988⁶⁷, en un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo, estudió niños con reflujo gastro-esofágico documentado por manometría, 8 pacientes finalizaron el estudio (3 del grupo tratado con metoclopramida, 5 del grupo placebo). Inicialmente tratados con metoclopramida 0.125mg/kg/do I.V dosis única, continuaron con: metoclopramida dosis c/6hr via oral por 24 hr. Después para estudio controlado se les administró 6 meses metoclopramida 0.125mg/kg/dosis c/6hr. La metoclopramida incrementó de

manera significativa ($p=0.04$) la presión del esfínter esofágico inferior al final de la espiración, de 14.9 ± 7.5 mm Hg a 18.6 ± 6.8 mm Hg, sin embargo hubo un significativo ($p=0.05$) incremento en el número de episodios de reflujo en 24hr, sin cambio significativo en el porcentaje de tiempo con $\text{pH}<4$, en el número de episodios con duración mayor de 5 minutos o en el mayor episodio de reflujo. La presión del esfínter esofágico inferior no correlacionó con ninguna de estas mediciones ($r=0.2$). Los tres pacientes del grupo de metoclopramida (ninguno del grupo placebo) fueron retirados del estudio por los padres debido a exacerbación de los síntomas de reflujo gastro-esofágico y marcada irritabilidad ($p=0.01$). En el grupo placebo los síntomas mejoraron en 4 pacientes, pero no cambiaron en un paciente. Se concluyó que la metoclopramida en el tratamiento de reflujo gastro-esofágico en niños necesita ser reconsiderada.

Tolia 1989⁶⁸, en un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, prospectivo, en pacientes con diagnóstico de reflujo gastro-esofágico por pHmetría esofágica con índice de reflujo $>5\%$, incluyó 30 pacientes, les administró metoclopramida $0.6\text{mg/kg/dosis c/6 horas}$, además de posicionamiento, volumen y espesamiento de la fórmula o placebo, continuando 7 días con el régimen alterno. Se encontró diferencia significativa en la evaluación pre-tratamiento y placebo con respecto al puntaje de síntomas diarios ($p=0.005$) reflejando una respuesta significativa para el grupo placebo. Sin embargo no hubo diferencia en la gamagrafía entre la fase de placebo y metoclopramida. Existió diferencia significativa entre placebo y metoclopramida en la pHmetría esofágica en el porcentaje de tiempo con $\text{pH}<4$ ($p=0.001$). A pesar de ello, el pH se mantuvo <4 por más de 5% del tiempo en la mayoría de los pacientes. La sub-estratificación del grupo total en lactantes $<$ de 3 meses y mayores, reveló que los lactantes mayores de 3 meses tenían mayor porcentaje de ganancia ponderal diaria durante la fase con metoclopramida (34.3grs. por día) que durante la fase de placebo (6.6grs. por día , $p=0.05$). Se concluyó que la metoclopramida a dosis de $0.1\text{mg/kg/dosis c/6hr}$ disminuye el reflujo en los lactantes y puede ser útil para los lactantes con pobre ganancia ponderal y otras serias complicaciones del reflujo gastro-esofágico.

Antonson 1988⁶⁹, en un ensayo paralelo, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con reflujo gastro-esofágico, administró durante 6 semanas metoclopramida a dosis de 0.1mg/kg/dosis 15 minutos antes de cada comida, continuando con placebo durante 6 semanas más. Se incluyeron 14 pacientes (6 del grupo de metoclopramida y 8 del grupo placebo). No hubo diferencia significativa en los síntomas entre el grupo con metoclopramida y el grupo con placebo con respecto al volumen o frecuencia de los episodios de vómito, sin embargo los padres percibieron diferencia entre ambas fases como “mejoría” mientras tomaban metoclopramida. No se demostró que metoclopramida fuese más efectiva que placebo en el tratamiento de reflujo gastro-esofágico en lactantes. Sin embargo, por el pequeño número de pacientes en este estudio, estos resultados deben ser confirmados en ensayos clínicos, doble ciego, mayores.

De Loore 1979⁷⁰, realizó un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes lactantes y niños con vómitos después de las comidas. Se administró por 2 semanas metoclopramida 0.3mg/kg/dosis c/8hr 15 minutos antes de las comidas ó domperidona 0.3mg/kg/dosis c/8hr 15 minutos antes de las comidas ó placebo. Se incluyeron 47 pacientes (17 del grupo metoclopramida, 15 del grupo domperidona, 15 del grupo placebo). Como resultados no hubo evidencia de eventos adversos al medicamento. Se encontró una mejoría significativa desde la primer semana en el vómito y los dos fármacos activos fueron marcadamente superiores al placebo ($p=0.001$). Hubo significativa mejoría con respecto a náusea en los dos grupos con tratamiento activo ($p=0.001$). Se encontró la domperidona superior a la metoclopramida para náusea después de una semana de tratamiento y tanto para náusea como para vómito después de 2 semanas de tratamiento ($p<0.05$). El tratamiento con domperidona administrado antes de las comidas, es efectivo y seguro para náusea y vómito crónico en niños. La dosis sugerida en este estudio (0.3mg/kg/dosis c/8hr) fue efectiva en la mayoría

de los pacientes. Se concluyó que la domperidona puede ser un anti-emético fácilmente manejado en pediatría.

CISAPRIDA

Dalby-Payne 2003⁷¹, realizó un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados en donde cisaprida era comparado con placebo o con cualquier otro tratamiento no farmacológico para reflujo gastro-esofágico. Incluyó 10 ensayos clínicos con 415 niños. Para ser elegibles debían ser realizados en <18 años y tratados con cisaprida vía oral, que analizaran síntomas clínicos, parámetros de pHmetría esofágica, esofagitis o efectos adversos. No se encontró evidencia significativa de disminución de la severidad del vómito medido con un puntaje clínico (5 ensayos, diferencia de medias ponderadas -0.18; intervalo de confianza 95%: -0.51 a 0.15). La monitorización de pHmetría esofágica de 24 horas mostró la media del índice de reflujo significativamente menor en los niños tratados con cisaprida comparados con controles (5 ensayos, diferencia de medias ponderadas -6.24; IC 95%: -8.81 a -3.67). No hubo reducción en la media del número de episodios de reflujo con duración mayor de 5 minutos (3 ensayos: diferencia de medias ponderadas -0.72; IC 95%: -1.92 a 0.47) o en el número de niños con esofagitis al final del seguimiento comparado con el de base (2 ensayos, RR 0.80; IC 95%: 0.40 a 1.61). No hubo diferencia significativa en efectos adversos reportados o eventos adversos (6 ensayos, RR 1.16; IC 95%: 0.95 a 1.41). Se concluyó que no se ha demostrado beneficio clínicamente importante de la cisaprida en niños con reflujo gastro-esofágico, así como tampoco hubo evidencia de efectos adversos con el tratamiento.

Augood 2006⁷², realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados controlados que compararon el tratamiento oral con cisaprida con placebo o con otros tratamientos no quirúrgicos en niños con diagnóstico de reflujo gastro-esofágico. La cisaprida debía ser administrada por mínimo una semana y por vía oral. En los estudios se debían documentar al menos uno de los resultados primarios. Se incluyeron 9 ensayos clínicos con 335 participantes. Ocho ensayos

compararon cisaprida con placebo, de los cuales siete (236 participantes) informaron datos sobre los síntomas del reflujo gastro-esofágico; y uno informó datos sobre el intervalo QTc (49 pacientes). El odds-ratio de 0,34 para "igual o peor" versus "síntomas mejorados" al finalizar el tratamiento (IC del 95%: 0,10; 1,19) no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones. Se halló heterogeneidad significativa entre los estudios y el gráfico de embudo (funnel plot) mostró indicios de un sesgo de publicación. En un análisis de sensibilidad, la definición de resultados se cambió a "algunos síntomas" versus "ningún síntoma". Esto provocó la exclusión de tres ensayos (uno de ellos era el más amplio y de mejor calidad). El odds-ratio de conjunto mostró un efecto significativo de la cisaprida (OR 0,19; IC del 95%: 0,08; 0,44). Cinco estudios informaron eventos adversos. Cuatro informaron eventos adversos (mayormente diarrea) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (OR 1,80; IC del 95%: 0,87; 3,70). Un ensayo no halló diferencia alguna en el QTc luego de tres a ocho semanas de tratamiento. La cisaprida se asoció a una reducción estadísticamente significativa en el índice de reflujo (diferencia de promedios ponderados -6,49; IC del 95%: -10,13; -2,85), pero como el índice de reflujo y los síntomas clínicos están poco relacionados, la importancia clínica de este hallazgo es incierta. Otras medidas de monitorización del pH intraesofágico no alcanzaron significación. Un estudio incluido comparó la cisaprida con gaviscon (o gaviscon y carobel). El odds-ratio para "igual o peor" versus "mejoría" en el grupo de cisaprida comparado con gaviscon fue de 3,26 (IC del 95%: 0,93 a 11,38). No se hallaron pruebas significativas de que cisaprida reduzca los síntomas de RGE. Los resultados sugirieron un sesgo de publicación substancial que apoya los estudios con un efecto positivo de cisaprida. El informe de un estudio multicéntrico no publicado de 134 pacientes, que no mostró evidencia de un efecto significativo del cisapride, apoya este resultado. Debido a los informes de arritmias cardíacas fatales o muerte súbita, a partir de julio de 2000, cisaprida se restringió a un programa de acceso limitado, con supervisión por un gastroenterólogo pediátrico en EE.UU. y en Europa, a pacientes tratados dentro de un ensayo clínico o un estudio de seguridad o un programa de registro.

Cohen 1999⁷³, realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los criterios para ser elegibles incluían edad <36 meses, con diagnóstico de RGE y monitorización pH/24hr. Se incluyeron 68 pacientes, 38 en el grupo de cisaprida y 30 en el grupo con placebo. No se encontró diferencia significativa en el llanto, vómito, o regurgitación, en el puntaje de intensidad de síntomas, o en la evaluación global de los padres. Hubo diferencia significativa ($p < 0.03$) en el porcentaje de tiempo con pH <4, en el número de episodios con reflujo con duración mayor de 5 minutos y la duración del episodio mayor de reflujo. Sin diferencia para el número de episodios con pH <4 ó el índice de reflujo. Cisaprida no fue mejor que el placebo para mejorar los síntomas en niños con reflujo gastro-esofágico no complicado. Se demostró un efecto benéfico en el grupo tratado con cisaprida en relación a los parámetros medidos para tiempo de exposición esofágica a ácido.

Cucchiara 1987⁷⁴, realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes de 75 días a 47 meses con esofagitis por reflujo (determinado por endoscopia y biopsia) y reflujo gastro-esofágico diagnosticado por pHmetría esofágica de 24 horas y manometría. Se incluyeron 17 pacientes (8 grupo cisaprida, 9 grupo placebo). Se determinó que la media del puntaje clínico total y el tiempo de reflujo post-prandial mejoraron de manera significativa en el grupo con cisaprida, así como mejoría significativa de la histología de esofagitis en el grupo con cisaprida.

Greally P 1992⁷⁵, realizó un ensayo clínico aleatorizado en pacientes de 2 a 18 meses de edad con vómito crónico y reflujo gastro-esofágico confirmado por pHmetría esofágica de 24 hr (pH <4 por >5% del tiempo de grabación). Durante 4 semanas administró cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/6hr (n=26) ó gaviscon ½ a cada 90 ml de alimento cada 6hr (n=24, 21 recibieron también Carobel). Estudió 50 pacientes (26 grupo cisaprida, 24 grupo Gaviscon). En el grupo de cisaprida, 14/26 (53%) se consideró con mejoría por los padres comparados con 19/24 (79%) del

grupo que recibió Gaviscon+Carobel. Los puntajes clínicos mejoraron en ambos grupos con el cambio medio siendo mayor en el grupo de Gaviscon+Carobel. Sin embargo no se demostró diferencia significativa. El tratamiento de primera línea en el reflujo gastro-esofágico con cisaprida no fué más efectivo que el tratamiento convencional con Gaviscon+Carobel.

Levy 2001⁷⁶, llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes de 6 meses-4 años (14.4 meses) con al menos 3 meses con reflujo gastro-esofágico sintomático y falla a la respuesta al tratamiento con cualquier otro manejo no quirúrgico además de cisaprida, de 6 semanas de evolución. Incluyendo a 49 pacientes (24 del grupo cisaprida, 25 del grupo placebo). Se determinó el intervalo QTc. El QTc en pacientes con cisaprida fue 408 ± 18 ms, ninguno fue mayor de 450 ms. Los cambios entre el QTc basal y a las 3 y 8 semanas fue de 2 ± 20 ms. Se concluyó que la cisaprida no tiene efecto en la función eléctrica cardiaca en comparación con placebo.

Vandenplas 1991⁷⁷, realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Incluía pacientes de 2 a 4 meses de edad con reflujo gastro-esofágico patológico con vómito y reflujo de más de 2 semanas, más de 6 veces al día y pHmetría esofágica de 24 horas anormal. Se incluyeron 42 pacientes, 21 del grupo de cisaprida y 21 del grupo placebo. La pHmetría reveló mejoría significativa en ambos grupos para la mayoría de los parámetros, pero el número de episodios con duración mayor de 5 minutos y el número total de episodios de reflujo no disminuyeron significativamente en el grupo placebo. Sólo en el número de episodios de reflujo con duración mayor de 5 minutos mejoró de manera significativamente mayor en el grupo con cisaprida. Se concluyó que la cisaprida puede ser de beneficio en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico.

Scott 1997⁷⁸, llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes de 6 semanas a 2 años de edad, con regurgitación o

vómito diario durante al menos una semana y más de 1 episodio de reflujo gastroesofágico ($\text{pH} < 4$ por $> 20''$) durante pHmetría esofágica de 18 horas. Se incluyeron 45 pacientes (21 grupo cisaprida y 24 del grupo placebo). La cisaprida disminuyó de manera significativa ($p < 0.05$) la duración media de los episodios de reflujo de pie y en supino, así como disminuyó de manera significativa la duración media del mayor episodio de reflujo, el placebo incrementó la media del número de episodios de reflujo mayores de 5 minutos. No fue diferente que el placebo para: porcentaje de tiempo total pH menor de 4, número de episodios de reflujo, presión del esfínter esofágico inferior, presión en el trago, frecuencia de regurgitación o puntajes de evaluación globales. Se concluyó que la cisaprida es un medicamento seguro, agente procinético bien tolerado, que mejora el aclaramiento esofágico o el reflujo gástrico ácido en pacientes menores de 2 años de edad.

Escobar Castro 1994⁷⁹, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó la efectividad de la cisaprida en el tratamiento del reflujo gastroesofágico (R.G.E.) en niños en pacientes de 3 meses a 5 años de edad, que presentaban vómito y regurgitación, reflujo gastroesofágico en la monitorización de pH de 24 horas y ninguna otra patología que justificara el reflujo. Se les administró durante 4 semanas cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/8 horas ó placebo. Se incluyeron 30 pacientes (15 del grupo cisaprida y 15 del grupo placebo). Al evaluar los síntomas digestivos a las 4 semanas de tratamiento, se encontró que habían desaparecido en 7 pacientes (50%), eran leves en 6 pacientes (42%) y persistían como moderados en 1 paciente (8%), mientras que en el grupo placebo sólo habían desaparecido en 1 (6%), eran moderados en 6 (40%) e intensos en 8 (54%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$). El 53% de los niños del grupo cisaprida presentaban síntomas respiratorios al comienzo del estudio frente a 46% del grupo placebo. A las 4 semanas de tratamiento en el grupo cisaprida en 1 (11%) la respuesta fue nula, en 5 (54%) fue buena y en 3 (34%) fue excelente, mientras que en el grupo placebo en 3 (37%) fue nula, en 4 (50%) fue débil y en 1 (13%) fue buena, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.000$). La pHmetría era positiva para índice de reflujo al inicio en

todos los pacientes, media en grupo cisaprida 12.71 y grupo placebo 13.73. La pHmetría de control a las 4 semanas en el grupo cisaprida mejoró con la media del índice de reflujo de 4.42 versus 10.9 grupo placebo con significancia estadística ($p=0.0005$). Ningún paciente presentó efectos adversos. Concluyó que si bien, el grupo era pequeño, la cisaprida resultó efectiva en el tratamiento del reflujo gastro-esofágico en niños, obteniéndose resultados óptimos a las cuatro semanas de tratamiento y con muy bajo riesgo de padecer efectos adversos.

Van Eygen 1989⁸⁰, realizó un ensayo clínico en 3 fases: fase I: estudio abierto ($n=69$), fase II: aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo ($n=23$) y fase III: ensayo dosis-respuesta ($n=50$). Incluyó pacientes de 5 días a 12 meses de edad, con excesivo reflujo o vómito de al menos 2 veces al día en todos los niños. La fase I no se incluyó en nuestro análisis por haber sido un ensayo abierto, sin embargo la fase II y III, si fueron incluidas. En la fase II, fueron incluidos pacientes con reflujo gastro-esofágico por radiología o monitoreo pHmetría esofágica, en la fase III se incluyeron pacientes con reflujo gastro-esofágico por radiología, endoscopia o monitoreo pHmetría esofágica y con falla en el tratamiento no farmacológico. Se les administró durante 4 semanas: en la fase II: cisaprida 0.15mg/kg/dosis c/8hr ($n = 12$) ó placebo ($n = 11$), en la fase III: cisaprida 0.1mg/kg/dosis c/8 hr ($n=14$, no utilizado en nuestro análisis) ó cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/8 hr ($n=14$) ó placebo ($n=17$). Se estudiaron 50 pacientes (fase II = 23 pacientes: grupo cisaprida 12 pacientes, grupo placebo 11 pacientes; fase III = 50 pacientes: grupo cisaprida 14 pacientes, grupo placebo 17 pacientes). Se reportó lo siguiente: en la fase II, la respuesta global después de 2 semanas fue significativamente ($p=0.02$) mejor en el grupo cisaprida (8 excelente, 2 bueno) que en el grupo placebo (1 excelente, 5 bueno). Durante las últimas 2 semanas del ensayo 2 pacientes no respondieron a la cisaprida mientras que se encontró posterior mejoría en 2 pacientes del grupo placebo. Al final de 4 semanas de tratamiento cambios tanto en la frecuencia como en la severidad del reflujo fueron mejores en el grupo con cisaprida ($p=0.05$ y $p=0.03$ respectivamente) que en el grupo con placebo. En la fase III, el resultado global al final del tratamiento fue

bueno o excelente en 33% del grupo control y en 79% del grupo con cisaprida. Hubo diferencia significativa respecto a la eficacia superior del grupo cisaprida vs. placebo ($p = 0.008$). Comparado con placebo, los puntajes tanto para la frecuencia como para la severidad del reflujo fue significativamente menor en el grupo con cisaprida ($p \leq 0.05$) después de una semana de tratamiento. Se concluyó que la cisaprida puede ser una ayuda farmacológica valuable en lactantes refractarios a tratamiento posicional y dietético.

Reddy 2000⁸¹, realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó pacientes de 29 a 34 semanas de edad gestacional y les administró tratamiento profiláctico con cisaprida o placebo. Incluyó 49 pacientes, del grupo de 29-32 semanas de edad gestacional (15 grupo cisaprida, 10 grupo placebo); del grupo 33-34 semanas de edad gestacional (7 grupo cisaprida, 12 grupo placebo). Se encontró intolerancia al alimento que se presentó en 59% del grupo cisaprida y en 41% del grupo control. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en el número de episodios de intolerancia al alimento (1.54 ± 2.4 vs 1.18 ± 1.6). Casi el 50% de cada grupo presentó reflujo gastro-esofágico. El tiempo de vaciamiento gástrico (media (SD) y mediana) fueron comparables ($p=0.70$) en grupo cisaprida y grupo placebo (58.1 (32.2min) 48.8min) versus (53.8 (34.6min) 43.4min). La cisaprida no disminuye la incidencia de intolerancia al alimento, el reflujo gastro-esofágico y no mejora el vaciamiento gástrico en neonatos pre-término normales.

Enríquez 1998⁸², realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Estudió pacientes <32 semanas de edad gestacional. Se excluían pacientes con malformaciones congénitas mayores, asfixia al nacimiento con Apgar menor de 3 a los 5 minutos, presencia o historia de enterocolitis necrozante, sepsis, enfermedad abdominal orgánica, hemorragia periventricular grado mayor a I. Se estudiaron 34 pacientes (18 grupo cisaprida, 16 grupo placebo). No se encontró diferencia significativa en el tiempo necesario para alcanzar la tolerancia al alimento entre los dos grupos (mediana 9.5 días vs. 10 días). Hubo menor

incidencia de alto residuo gástrico ($p=0.04$) y regurgitación en el grupo cisaprida ($p=0.02$). El número de episodios con alto residuo gástrico fue también menor de manera significativa ($p=0.01$) en el grupo con cisaprida. No se encontraron efectos adversos. Concluyeron que el uso de cisaprida de rutina en pacientes pre-término no puede ser recomendado para disminuir el tiempo en establecer alimentación enteral. Su uso se puede justificar para estasis gástrica o regurgitación clínicamente significativa.

McClure 1999⁸³, realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, en pacientes de 29 a 34 semanas de edad gestacional, diagnosticados clínicamente con reflujo gastro-esofágico o pobre tolerancia al alimento (volumen de aspirado gástrico de al menos el 50% de la ingesta enteral en 24 horas). Se excluyeron pacientes con malformación intestinal anatómica congénita, manejo con otros medicamentos con afección al sistema gastrointestinal. Se les administró 7 días de tratamiento con cisaprida a 0.2mg/kg/dosis cada 8 horas y posteriormente placebo durante 7 días más de tratamiento. Incluyeron 10 pacientes. Se encontró un tiempo medio de vaciamiento gástrico significativamente mayor durante el tratamiento con cisaprida que durante placebo; la mediana de las diferencias (95% de intervalo de confianza) fue 19.2 (11, 30 minutos, $p=0.008$). El tiempo total de vaciamiento gástrico fue mayor durante el tratamiento con cisaprida, pero la diferencia no fue significativa. La mediana de las diferencias fue 11(-18, 52 horas, $p=0.1$). Se concluyó que la cisaprida retrasa el vaciamiento gástrico y puede retrasar el tiempo total de vaciamiento gástrico en recién nacidos pre-término. Su uso para promover la motilidad intestinal no puede ser recomendado en este grupo.

Pezzati 2001⁸⁴, llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluyendo pacientes de <34 semanas de edad gestacional, con diagnóstico clínico de pobre tolerancia al alimento (definido como volumen de aspirado gástrico de al menos el 50% de la ingesta enteral en 24hr). Se excluyeron pacientes con peso inapropiado para la edad gestacional, asfixia

perinatal, anomalías gastrointestinales, medicamentos que afectan tracto gastrointestinal. Se les administró durante 7 días tratamiento con cisaprida 0.2mg/kg/ dosis c/8hr ó placebo. Se estudiaron 32 pacientes (16 del grupo cisaprida, 16 del grupo placebo), evaluando en el día "0" previo al inicio del tratamiento, tiempo "1"= después de tres días de tratamiento y tiempo "2"= después de 7 días de tratamiento. Como resultados en el tiempo "0", no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, con respecto al diámetro pilórico, grosor muscular y longitud del canal pilórico medido por ultrasonografía. En el tiempo 1 y 2 se encontró tanto el diámetro pilórico como el grosor muscular mayores en el grupo con cisaprida que en el grupo con placebo. Además, la longitud del canal pilórico fue significativamente mayor en el grupo recibiendo cisaprida que en el grupo placebo en el tiempo 2 (no así en el tiempo 1). Se encontró durante toda la semana de tratamiento mayor volumen de aspirado gástrico en el grupo con cisaprida. Se concluyó que la cisaprida afecta de manera significativa las mediciones del píloro y causa un mayor volumen total de aspirado gástrico diario. Su uso para intolerancia al alimento en recién nacidos pre-término no puede ser recomendado.

Costalos 2000⁸⁵, realizó un ensayo clínico aleatorizado, cegado, controlado con placebo, cruzado en pacientes <32 semanas de edad gestacional, peso al nacer < 1500gr, que recibían al menos 75ml/kg/día de la alimentación por vía oral y con intolerancia alimenticia (volumen de aspirado gástrico total de al menos la mitad de la ingesta de la toma durante 24 hr.) y/o incremento del perímetro abdominal de más de 2 cm. Se excluyeron pacientes que estaban recibiendo tratamiento que interfiriera con el vaciamiento gástrico. Se les administró durante 1 semana: cisaprida 0.1mg/kg/dosis c/8hr ó placebo, continuando 1 semana más con el tratamiento alterno. Se estudiaron 20 pacientes (edad gestacional media (desviación estándar) de 30.5 (2.2) semanas, peso al nacer 1320 (150) gr. y edad post-natal al momento del reclutamiento de 14 (6) días). Se concluyó que la cisaprida disminuye significativamente tanto el tiempo de vaciamiento gástrico como el intervalo QTc ($p < 0.05$) comparado con placebo. Todos los pacientes

completaron el estudio sin ningún efecto adverso aparente. La administración de bajas dosis de cisaprida mejora de manera significativa el vaciamiento gástrico sin incrementar el intervalo QTc.

Kohl 2005⁸⁶, realizó un ensayo clínico aleatorizado, cegado, controlado con placebo, en pacientes menores de 32 semanas de edad gestacional, utilizando como tratamiento profiláctico cisaprida a 0.2mg/kg/dosis cada 6 hr. ó placebo. Se estudiaron 59 pacientes pretérmino (29 en el grupo con cisaprida y 30 en el grupo con placebo). Treinta pacientes del grupo placebo completaron el estudio. En el grupo de cisaprida un paciente fue retirado del estudio por contracciones atriales prematuras, las cuales desaparecieron a las 48 horas de suspendida la cisaprida. No hubo beneficio de la cisaprida para la tolerancia de la alimentación enteral. La ganancia ponderal no se afectó. No se encontraron efectos en la frecuencia de las evacuaciones. Se observó una prolongación en el intervalo QTc significativa, en el grupo con cisaprida, aunque no mayor de 0.45ms. No hubo correlación entre los niveles séricos de cisaprida y el intervalo QTc prolongado y alteraciones del ritmo cardiaco. Concluyeron que los recién nacidos prematuros, pueden no beneficiarse del uso de rutina de la cisaprida para mejorar la alimentación enteral y parecen ser más vulnerables a sus efectos adversos.

Orenstein 2000⁸⁷, realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, en donde incluyeron pacientes bebés con esofagitis corroborada por histología (desconocemos características específicas de los pacientes pues solo se publicó el resumen), se trataron y agruparon de la siguiente manera: Grupo cisaprida: cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/6hr+placebo ó grupo cimetidina: cimetidina 10mg/ kg/dosis c/6hr+placebo ó grupo ambos: cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/6hr+cimetidina 10 mg/kg/dosis c/6hr ó grupo ninguno: placebo doble. Se estudiaron 100 pacientes. Se encontró que los bebés tratados con cisaprida (cisaprida o ambos) fueron principalmente clasificados como “bien” o “mejor” después de 2 meses de tratamiento en el 86% vs. “igual” o “peor” que los pacientes tratados sin cisaprida (cimetidina o ninguno, 70%). Vómito: la mejoría

en general de los síntomas de reflujo no se acompañó de mejoría estadísticamente significativa en la frecuencia del vómito o del volumen. Llanto: Aunque la mayoría de los bebés mejoraron o permanecieron igual respecto a la duración diaria del llanto, algunos bebés en cada grupo terapéutico, excepto en cisaprida tuvieron mas llanto diario después de 2 meses de tratamiento. Biopsia: el grosor del epitelio basal era más frecuente que mejorara al 2º. Mes de tratamiento (65%), independientemente del grupo, que la longitud de la papila (45%), $p < 0.2$. El epitelio basal mejoró en un mayor número de pacientes con cimetidina (78%) que con cisaprida o ningún tratamiento (62%) pero sin alcanzar significancia estadística. Se concluyó que el régimen terapéutico que incluye cisaprida tiene más posibilidades de producir mejoría clínica a los 2 meses de tratamiento que uno sin cisaprida, aunque la correlación sintomática e histológica no está definida.

DOMPERIDONA

Pritchard 2005⁸⁸, en una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, incluyó ensayos clínicos aleatorizados controlados, que evaluaban el tratamiento con domperidona oral comparada con placebo o tratamiento no quirúrgico (otros fármacos, medidas dietéticas o de posición), realizados en niños menores de 18 años) con diagnóstico probable de reflujo gastro-esofágico, de cualquier definición. Se incluyeron 4 ensayos clínicos con 176 pacientes. Solo los 2 ensayos clínicos más antiguos mostraron cierto beneficio de la domperidona en los síntomas clínicos de reflujo gastro-esofágico en niños mayores, los cuales eran los resultados primarios medidos. En el ensayo clínico realizado por Clara, un resultado bueno o excelente fue obtenido en 93% del grupo tratado con domperidona comparado a 33% del grupo control. ($p < 0.05$). En el ensayo realizado por De Loore, después de 2 semanas de tratamiento, 75% de los pacientes tratados con domperidona se encontró que ya no presentaban vómito, comparado con 43% del grupo de metoclopramida y 7% del grupo placebo. El ensayo realizado por Corrao no dio resultados detallados de los resultados primarios del efecto de domperidona en síntomas sino simplemente reportó “curado”, “mejorado”, o “sin cambios”. El resultado secundario respecto a

pHmetría del número de episodios de reflujo disminuyó con domperidona. De la limitada evidencia disponible, no existe evidencia de la eficacia del tratamiento para reflujo gastro-esofágico con domperidona en niños pequeños. Dada la naturaleza generalmente benigna de la condición, el amplio uso de medicamentos no autorizados para el reflujo gastro-esofágico no está justificado.

Bines 1992⁸⁹, realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes de 5 meses a 12 años de edad, con reflujo gastro-esofágico diagnosticado por pHmetría esofágica de 24hr (un episodio de pH<4 mayor de 4 minutos) y sin respuesta a tratamiento no-farmacológico estándar. Durante 4 semanas, se les administro: domperidona 0.6mg/kg/dosis c/8hr ó placebo. Se estudiaron 17 pacientes (8 del grupo domperidona, 9 del grupo placebo). La terapia con domperidona fué efectiva solo en la reducción del número total de episodios de reflujo en el período de 2 horas post-prandial (p<0.01). Sin embargo, esto no resultó en mejoría de los síntomas o mejoría significativa de ninguna otra de las mediciones de reflujo gastro-esofágico o vaciamiento esofágico. Se documentó diarrea leve auto-limitada en 6 pacientes (4(50%) grupo domperidona, 2(22%) grupo placebo). La domperidona es tolerada en la mayoría de los lactantes y niños con reflujo gastro-esofágico; sin embargo la terapia por 4 semanas fue poco efectiva en mejoría objetiva del reflujo gastro-esofágico pero no mejoró los síntomas. Se necesitan estudios con mayor duración de tiempo para tener respuesta a la pregunta si la domperidona pudiera ser benéfica para pacientes con reflujo gastro-esofágico cuando es administrada por más de 4 semanas.

BETANECOL

Euler 1980⁹⁰, en un ensayo clínico doble ciego, cruzado, estudió pacientes de 3 meses a 13 años de edad con síntomas de reflujo gastro-esofágico, se les manejó con posicionamiento y betanecol 2.9 mg/m² en un volumen de agua glucosada de 80% del volumen inicial dado (300ml/1.73m²) durante pHmetría esofágica (dosis única) y durante manometría esofágica (dosis única). Continuando 6 semanas: con betanecol 8.7mg/m²/día dividida en tres dosis, administradas cada 8 horas ó

placebo y posteriormente 6 semanas con tratamiento alternativo para cada grupo. Un paciente en la fase de tratamiento con betanecol presentó mareo y cefalea durante la primera semana de administración. En el resto no se documentó evento adverso. A 15 pacientes se les administro de manera inicial betanecol, 13 de ellos mejoraron sintomáticamente y ganaron peso. Cuando se les administró placebo 11 de estos 13 pacientes volvieron a presentar síntomas y dejaron de ganar peso. Los 15 pacientes restantes inicialmente recibieron placebo. 11 continuaron con síntomas y fracasaron en la ganancia de peso adecuada. Posteriormente al administrar betanecol 12 de este grupo mejoraron sintomatología y ganaron peso. Durante la pHmetría esofágica se encontró una diferencia significativa en el número de episodios de reflujo gastro-esofágico entre la hora previa y la hora posterior al betanecol ($p < 0.001$). La duración de los episodios también fue menor después de la administración de betanecol ($p < 0.001$). El betanecol debe ser considerado para pacientes en edad pediátrica sin respuesta a la terapia médica convencional.

CINITAPRIDA

Monés 1989⁹¹, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes de 56.3 ± 10 años de edad, con reflujo gastro-esofágico y esofagitis demostrada por dos de los siguientes métodos: endoscopia, anatomía patológica y/o pHmetría. Se distribuyeron en grupos. En el grupo 1 se administró placebo y metoclopramida 20mg dosis única vía oral y en el grupo 2, tratados con placebo y cinitaprida 2mg dosis única v. o. Se estudiaron 16 pacientes (8 grupo 1: placebo vs. Metoclopramida, 8 grupo 2: placebo vs. Cinitaprida). El porcentaje de isótopo que permanecía en el estómago fue de $80.8 \pm 17\%$ a los 45 minutos, del $63.3 \pm 10\%$ a los 75 minutos y del 48.8 ± 19 a los 105 minutos, con un tiempo medio de vaciado gástrico de 103.4 ± 6 minutos. Esto mostró diferencias significativas en el tiempo $\frac{1}{2}$ con respecto a los obtenidos en un grupo control de 10 individuos sanos, ya que el vaciado fue mas lento en los pacientes con esofagitis (103.4 minutos frente a 85.3 minutos; $p < 0.01$). En el estudio posterior a doble ciego, se encontró que cinitaprida aceleró el vaciado gástrico de sólidos con diferencias

estadísticamente significativas al compararlo con placebo (84 minutos frente a 104 minutos, $p < 0.05$). La metoclopramida mostró tendencia a acelerar el vaciamiento gástrico aunque no logró diferencia significativa. El vaciado gástrico de sólidos está retardado en los pacientes con esofagitis por reflujo y este hecho puede jugar un papel en la patogenia de dicha enfermedad. Así mismo, cinitaprida acelera el vaciado gástrico en estos pacientes por lo que este fármaco puede ser útil en el tratamiento de la esofagitis por reflujo.

Gallego 1991⁹², realizó un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo en pacientes > 18 años. Se incluyeron pacientes con trastornos de la evacuación gástrica y del hábito intestinal, pacientes con manifestaciones predominantes : estreñimiento (menos de una deposición al día) ó diarrea (mas de 2 deposiciones al día). Durante 2 semanas se manejaron con cinitaprida 1mg c/8hr ó metoclopramida 10mg c/8hr ó placebo. Se estudiaron 103 pacientes (34 del grupo cinitaprida, 31 del grupo metoclopramida, 38 del grupo placebo). La cinitaprida fue significativamente más eficaz que metoclopramida para normalizar el número de deposiciones de los pacientes constipados a los 7 y 14 días de tratamiento ($p=0.036$ y $p=0.008$) y significativamente más eficaz que el placebo para normalizar la consistencia de las deposiciones compactas a los 7 y 14 días de tratamiento ($p=0.006$ y $p=0.051$). La cinitaprida fue significativamente más eficaz que metoclopramida para curar o mejorar la distensión epigástrica postprandial ($p=0.037$) y el dolor abdominal ($p=0.002$) a los 7 y 14 días de tratamiento. La cinitaprida consiguió la mejoría o desaparición de los síntomas dispépticos en un 56% a 82% de los pacientes. Los porcentajes de eficacia en el control de los trastornos del tránsito gastrointestinal, según los investigadores, fueron del 64% para cinitaprida, 28% para metoclopramida ($p=0.004$) y 39% para placebo ($p=0.031$). Según los pacientes estos porcentajes fueron 55% para cinitaprida, 25% para metoclopramida ($p=0.014$) y 39% para placebo. El 44% de los pacientes tratados con cinitaprida, el 51% con metoclopramida y el 26% de los tratados con placebo presentaron algún efecto adverso sugerido, con diferencias estadísticamente significativas entre metoclopramida y placebo ($p=0.031$). Los

porcentajes de tolerancia según los investigadores fueron del 82% para cinitaprida, 64% para metoclopramida y 94% para placebo (placebo vs. metoclopramida, $p=0.001$) y según los pacientes del 72% para cinitaprida, 51% para metoclopramida y 89% para placebo (placebo vs. metoclopramida, $p=0.001$). Se demuestra que la cinitaprida es más eficaz que metoclopramida para el tratamiento de pacientes con trastornos del tránsito gastrointestinal que se presenten con constipación, distensión o plenitud epigástrica postprandial y dolor abdominal como síntomas dominantes, que presenta un menor número de efectos adversos y que es mejor tolerada. Por ello, cinitaprida debe ser considerada como fármaco de primera elección en pacientes con trastornos del tránsito gastrointestinal que se presenten con dichos síntomas.

Fernández⁹³, realizó un estudio abierto no aleatorizado, con pacientes de entre 18 a 64 años (edad media 37.6 ± 2.4 años) con síntomas dispépticos. Excluyó pacientes con patología orgánica. Se les administró durante 4 semanas: cinitaprida 1mg c/8hr 15 minutos antes de las comidas. Se estudiaron 30 pacientes. Hubo mejoría significativa sobre el dolor y la distensión abdominal ($p<0.001$) y el estreñimiento ($p<0.001$). El fármaco fue bien tolerado a las dosis utilizadas y no se observaron efectos secundarios. Cinitaprida es útil en el tratamiento del síndrome dispéptico: dolor/distensión abdominal, saciedad precoz y flatulencia/meteorismo y en el tratamiento del estreñimiento: pocas deposiciones y heces duras con volumen reducido.

Grande-Posa 1992⁹⁴, en un ensayo clínico aleatorizado, controlado y a doble ciego, incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad (26-61 años) con síntomas de reflujo gastro-esofágico (pirosis, regurgitación y/o disfagia), la enfermedad por reflujo demostrada por esofagoscopia (esofagitis erosiva grado II y III) confirmado por estudio histopatológico. Se les administró cinitaprida 2mg I.V. ó placebo I.V. a las 9:30 y 13:30 horas. Se estudiaron 14 pacientes, edad media 47 años (límites 26-61 años). La cinitaprida reduce el tiempo de exposición de la mucosa al ácido (44.2 frente a 32.7%, $p<0.05$) y la duración de episodios de reflujo

de mayor duración (12.3 frente a 8.9 minutos, $p<0.05$), así como el número total de episodios de reflujo y el número de episodios de duración superior a los 5 minutos (17.6 vs. 13.6 y 6.5 vs. 4.0, respectivamente $p<0.05$ y $p<0.1$). Por los resultados obtenidos, cinitaprida podría ser un fármaco efectivo en el tratamiento de la enfermedad por reflujo, aunque ello debería confirmarse en posteriores ensayos clínicos.

Herrerías JM 1993⁹⁵, realizó un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego. Incluyó pacientes con dispepsia no ulcerosa diagnosticada clínicamente y estreñimiento funcional primario (2 deposiciones o menos a la semana). Les administró por 4 semanas: cinitaprida 1mg c/8hr v.o. ó cinitaprida 1mg c/8h+metilcelulosa 1gr c/8hr. Se incluyeron 70 pacientes, completado por 68 pacientes (34 grupo cinitaprida, edad 41.2 ± 13.9 ; 34 grupo cinitaprida+metilcelulosa, edad 43.1 ± 13.1). Ambos tratamientos aumentaron significativamente el número absoluto de deposiciones por semana ($p=0.0001$). La mediana del número absoluto de deposiciones por semana a lo largo del estudio fue mayor para el grupo tratado con cinitaprida+metilcelulosa, así como los incrementos semana a semana, tanto para medias como para mediana. Los incrementos del número de deposiciones eran estadísticamente significativos cuando se comparaban los valores basales con los de cada una de las semanas de tratamiento ($p<0.0001$), para ambos grupos de pacientes. Sin embargo en el grupo tratado únicamente con cinitaprida, no se producían incrementos estadísticamente significativos, ulteriores a la segunda semana de tratamiento, mientras que en el grupo tratado con cinitaprida+metilcelulosa los incrementos de rango significativo persistían hasta la tercera semana de tratamiento. En el análisis intergrupos, se demostró que cinitaprida+metilcelulosa produjo un aumento estadísticamente significativo en el incremento del número de deposiciones a la cuarta semana de tratamiento ($p=0.03$), con diferencias ya tendentes a la significación en las semanas segunda ($p=0.09$) y tercera ($p=0.07$). En ambos grupos la sintomatología de cortejo asociada a la dispepsia no ulcerosa mejoró o

desapareció en porcentajes que oscilaron entre un 42.1% y un 96%, según los síntomas para el grupo tratado con cinitaprida y entre un 66.7% y un 100% en el tratamiento con cinitaprida+metilcelulosa. La combinación cinitaprida+metilcelulosa se mostró significativamente mas eficaz que la cinitaprida aislada para eliminar o mejorar el dolor abdominal ($p=0.004$) y las náuseas ($p=0.003$), asociadas a dispepsia no ulcerosa con estreñimiento funcional primario. No se registro efecto adverso ni abandono terapéutico. Se demostró que tanto cinitaprida como la combinación de cinitaprida+metilcelulosa producen aumentos significativos en el numero de deposiciones en pacientes afectos de dispepsia no ulcerosa con estreñimiento funcional primario y son eficaces para eliminar o mejorar la sintomatología de cortejo acompañante. La combinación cinitaprida+metilcelulosa debe constituir el tratamiento de elección en pacientes con dispepsia no ulcerosa en los que la clínica dominante sea el estreñimiento funcional primario, el dolor abdominal y/o las náuseas.

Hinojosa 1995⁹⁶, realizó un estudio abierto, en pacientes con dispepsia no ulcerosa con estreñimiento asociado. Durante 30 días: se administró cinitaprida 1mg c/8hr v.o. 15 minutos antes de las comidas. Se estudiaron 30 pacientes, edad 44.9 ± 14.6 años. Como resultados encontraron que la cinitaprida bajo la forma de sobres ha proporcionado resultados positivos en el tratamiento de los pacientes dispépticos con estreñimiento crónico idiopático asociado (75% de buenas respuesta globales en el grupo de pacientes válido para evaluación final). La cinitaprida produce un aumento significativo en el número de deposiciones mejorando su consistencia. Los efectos secundarios registrados se consideraron de intensidad leve (distensión abdominal y meteorismo) y cedieron de forma espontánea en 9 pacientes controlados. Se concluyó que la cinitaprida, bajo la forma de sobres, es una alternativa válida para el tratamiento del síndrome dispéptico con estreñimiento crónico asociado, demostrando una buena tolerancia por parte de los pacientes.

Surós 1992⁹⁷, realizó un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, versus metoclopramida o placebo. Estudió pacientes con reflujo gastro-esofágico diagnosticado clínicamente. Se les administró durante 14 días: cinitaprida 1mg c/8hr v.o. ó metoclopramida 10mg c/8hr v.o ó placebo. Se estudiaron 239 pacientes (79 grupo cinitaprida, 79 grupo metoclopramida, 81 grupo placebo). La cinitaprida fue significativamente mas eficaz que metoclopramida para curar o mejorar los vómitos de los pacientes con reflujo gastro-esofágico a los 14 días de tratamiento ($p=0.031$) y para curar o mejorar la pesadez postprandial, pirosis, náuseas, regurgitación, dolor retro-esternal y dolor epigástrico en estos pacientes, con resultados tendentes a la significación estadística. La cinitaprida consiguió la mejoría o desaparición de estos síntomas en un 73% a 91% de los pacientes. Los porcentajes de eficacia en el control de los síntomas de reflujo gastro-esofágico, según los investigadores, fueron del 64.1% para cinitaprida, 52.7% para metoclopramida y 49.4% para placebo ($p=0.062$) y según los pacientes, 62.8% para cinitaprida, 55.4% para metoclopramida y 54.4% para placebo. El 58.2% de los pacientes tratados con cinitaprida, el 62% de los tratados con metoclopramida y el 60% de los tratados con placebo presentaron algún efecto adverso sugerido, con diferencias estadísticamente significativas entre cinitaprida y metoclopramida para la aparición de más de 4 efectos adversos en el mismo paciente ($p=0.002$). Los porcentajes de tolerancia correcta según los investigadores, fueron del 89.7% para cinitaprida, 82.9% para metoclopramida y 80% para placebo (cinitaprida vs. placebo, $p= 0.088$) y según los pacientes, del 78.2% para cinitaprida, 79% para metoclopramida y 78.8% para placebo. Cuatro pacientes (5.8%) tratados con cinitaprida, 10 (14.5%) con metoclopramida y 3 (3.7%) tratados con placebo abandonaron el tratamiento (metoclopramida vs. placebo, $p=0.03$). Este estudio demuestra que cinitaprida es más eficaz que metoclopramida para el tratamiento de pacientes con reflujo gastro-esofágico que se presente con vómitos, pesadez postprandial, pirosis, náuseas, regurgitación y dolor epigástrico como síntomas dominantes, que presenta un menor número de efectos adversos y que es mejor tolerada. Por ello cinitaprida debe ser considerada como fármaco de primera elección en pacientes con reflujo gastro-esofágico mediado patogénicamente por

trastornos motores del tracto digestivo superior que se presenten con dichos síntomas.

Mora 1993⁹⁸, realiza un estudio prospectivo y cruzado, en pacientes con dispepsia funcional (subtipos dismotilidad y/o reflujo) sintomáticos, al menos durante los últimos 6 meses. Se les administró durante 4 semanas: metoclopramida 10mg c/8hr v.o. 15 a 30 min antes de las principales comidas ó cinitaprida 1mg c/8hr v.o. 15 a 30 min antes de las principales comidas. Posterior a 2 semanas (periodo de blanqueo), se les administró el tratamiento alterno. Se estudiaron 20 pacientes (edad media 47 años, límites 31-65 años). El tratamiento con metoclopramida y cinitaprida se comprueba mejoría estadísticamente significativa, de la intensidad/gravedad de la plenitud epigástrica postprandial, flatulencia, epigastralgia, pirosis, regurgitaciones activas y anorexia. La metoclopramida se mostró más eficaz para mejorar los vómitos de estos pacientes; por el contrario, el número de deposiciones/semana se incrementó de forma significativa sólo tras la terapia con cinitaprida. La eficacia terapéutica de ambos fármacos según la valoración global subjetiva y objetiva, es similar con unos resultados buenos del 60-65% para la metoclopramida y del 55-60% para la cinitaprida. La tolerancia de ambos fármacos ha sido buena, ningún paciente ha referido de forma espontánea la presencia de efectos adversos y solo 3 pacientes (15%) tratados con metoclopramida y 2 (10%) con cinitaprida referían alguno de los efectos adversos sugeridos y que no padecían antes de iniciar el tratamiento. Ambos fármacos determinaron un aumento de los niveles de prolactina, pero con valores medios dentro del rango de la normalidad; únicamente en 2 del grupo con metoclopramida y en uno con cinitaprida se comprobaron valores ligeramente elevados por encima del rango superior de la normalidad. En conclusión, los resultados sugieren que tanto la metoclopramida como la cinitaprida es una posibilidad terapéutica eficaz en la dispepsia funcional tipo dismotilidad y/o reflujo, siendo la eficacia muy similar con ambos fármacos.

Kazúo 2005⁹⁹, realizó estudio clínico y multicéntrico, abierto, no aleatorizado, en pacientes mayores de 20 años de edad con diagnóstico reflujo gastro-esofágico, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable. Se les administró durante 4 semanas: cinitaprida 1mg c/8hr v.o. Se presentaron con enfermedad por reflujo gastro-esofágico 881 pacientes, dispepsia funcional 531 pacientes, síndrome de intestino irritable 1,260 pacientes. En la evaluación global del alivio de los síntomas realizada por el paciente se observó franca mejoría en 72.58% de ellos, mejoría considerable en 26.55%, sin mejoría en 0.84% y empeoramiento en 0.03%. La evaluación por el médico mostró alivio completo en 62.35% de los casos, alivio considerable en 34.27%, alivio moderado en 2.92%, sin cambios en los síntomas en 0.42% y empeoramiento en 0.05%. Los episodios adversos no graves ocurrieron en 2.9% de los pacientes; los mas frecuentes fueron cefalea (en 27 pacientes), diarrea (en 20 pacientes), náusea (en 11 pacientes), somnolencia (en 9 pacientes), mareo (en 9 pacientes), flatulencia (en 9 pacientes), dolor abdominal (en 9 pacientes) y meteorismo (en 4 pacientes). La diarrea fue en los pacientes con enfermedad por reflujo gastro-esofágico (13 pacientes) y dispepsia (7 pacientes). El uso de cinitaprida es eficaz y bien tolerado para el tratamiento de pacientes adultos con reflujo gastro-esofágico, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable.

VI.2. CALIDAD METODOLÓGICA

Respecto a metoclopramida, 4 de los 6 estudios incluidos a evaluación refieren aleatorización, excepto en el realizado por Antonson⁶⁹ 1988; de los 4 estudios aleatorizados, ninguno describe encubrimiento adecuado de la aleatorización. Se reporta cegamiento de los medicamentos en 4 estudios. El cegamiento al tratamiento asignado fue adecuado en 2 de los estudios (Tolia⁶⁸ 1989, De Loore⁷⁰ 1979).

Todos los estudios con cisaprida mencionan aleatorización, sin embargo, sólo tres ensayos presentaron encubrimiento adecuado de la aleatorización (Cohen⁷³ 1999,

Scott⁷⁸ 1997, Kohl⁸⁶ 2005), en los 12 restantes el ocultamiento de la asignación no se establece de manera clara. Existe doble ciego en 14 de los ensayos incluidos, excepto en el realizado por Greally⁷⁵ 1992, en el cual no era factible por el modo de preparación y tiempo de administración de cisaprida y gaviscon. Ningún ensayo clínico cumplió con adecuado cegamiento al administrar los medicamentos, uno de ellos no explicaba el tipo de placebo administrado (Enriquez⁸² 1998).

En cuanto a los ensayos clínicos incluidos para domperidona, Bines⁸⁹ 1992, obtuvo una puntuación de Jadad 3/5, debido a la mención de aleatorización de los pacientes, pero no está explicada la misma y otro punto por mencionar se realizó cegamiento, tampoco explicando el mismo. Si refiere las pérdidas. De Loore⁷⁰ 1979, tuvo una puntuación de Jadad 3/5, perdió dos puntos porque no se describe adecuadamente la aleatorización, ni el cegamiento de la maniobra.

El ensayo clínico evaluado con betanecol,⁹⁰ tuvo una puntuación de Jadad 4/5, perdió un punto debido a la falta de datos sobre la aleatorización (no se describe).

VI.3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Metoclopramida

Se incluyeron 6 artículos en los que se evaluó la metoclopramida, de acuerdo a los criterios de selección. Se incluyó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (Craig⁶⁵ 2006) de estudios paralelos o cruzados que evaluaron los alimentos espesados, los cambios de posición o la metoclopramida para el tratamiento de RGE en niños de un mes a dos años de edad con desarrollo normal, con 7 ensayos clínicos donde comparaban metoclopramida con placebo (Bellisant⁶⁶ 1997, Machida⁶⁷ 1988, Tolia⁶⁸ 1989, Antonson⁶⁹ 1988, Leung¹⁰⁰ 1984, Pons⁵³ 1993 y De Loore⁷⁰ 1979). Uno de ellos además de evaluar metoclopramida versus placebo, evaluaba con domperidona (De Loore⁷⁰ 1979).

Cisaprida

Diecisiete ensayos clínicos evaluando cisaprida cumplieron los criterios de inclusión. Se incluyó un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados donde se evaluaba la cisaprida comparado con placebo o con cualquier otro tratamiento no farmacológico para reflujo gastro-esofágico (Dalby-Payne⁷¹ 2003), una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados controlados que compararon el tratamiento oral con cisaprida con placebo o con otros tratamientos no quirúrgicos en niños con diagnóstico de reflujo gastro-esofágico (Augood⁷² 2006). Se incluyeron 14 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban la cisaprida con placebo (Cohen⁷³ 1999, Cucchiara⁷⁴ 1987, Escobar-Castro⁷⁹ 1994, Levy⁷⁶ 2001, Scott⁷⁸ 1997, Van Eygen⁸⁰ 1989, Vandenplas⁷⁷ 1991, Reddy⁸¹ 2000, Enríquez⁸² 1998, McClure⁸³ 1999, Pezzati⁸⁴ 2001, Costalos⁸⁵ 2000, Kohl⁸⁶ 2005, Orenstein⁸⁷ 2000). De éstos estudios dos de ellos el control de la posición y los alimentos espesados también se administraron en los brazos experimental y de control (Scott⁷⁸ 1997, Vandenplas⁷⁷ 1991). Cinco de los estudios se llevaron a cabo en pacientes pre-término evaluando la tolerancia alimentaria (Reddy⁸¹ 2000, Enríquez⁸² 1998, McClure⁸³ 1999, Pezzati⁸⁴ 2001, Costalos⁸⁵ 2000). En un artículo se incluyó datos de tres ensayos (Van Eygen⁸⁰ 1989) dos de los cuales cumplieron criterios de inclusión y uno de ellos no, por lo que se excluyó. En un ensayo (Greally⁷⁵ 1992) la cisaprida se comparó con gaviscon con o sin carobel.

Domperidona

Los ensayos clínicos que utilizaban domperidona incluyeron 3 artículos, de los cuales uno de ellos presentaba una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados controlados (Pritchard⁸⁸ 2005) y el segundo artículo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Bines⁸⁹ 1992). El tercer artículo comparaba metoclopramida, domperidona y placebo (De Loore⁷⁰ 1979).

Betanecol

Respecto a betanecol, se incluyó un artículo que cumplía con los criterios de inclusión (Euler⁹⁰ 1980).

Cinitaprida

No hubo estudios sobre cinitaprida que cumplieran con los criterios de inclusión. Sin embargo se analizaron 9 estudios realizados en adultos.⁹¹⁻⁹⁹

En general todos los estudios realizados con Cinitaprida⁹¹⁻⁹⁹ mencionan que es más eficaz en el tratamiento de ERGE, dispepsia y constipación. 4 estudios utilizan únicamente cinitaprida sin compararla con otros fármacos, 1 compara cinitaprida con placebo, 3 comparan metoclopramida placebo y cinitaprida y 1 compara metoclopramida y cinitaprida.

VII. DISCUSIÓN

No fue posible realizar meta-análisis, debido a la heterogeneidad de los resultados de impacto en los ensayos clínicos sobre procinéticos.

En el caso de metoclopramida, la evidencia actual es heterogénea, en cuanto a dosis del fármaco administrado y del tiempo de administración, así como de la duración de los estudios y las medidas de resultado empleadas. Lo anterior dificulta la realización de meta-análisis, no es posible tampoco llegar a conclusiones sobre ninguna de las interrogantes planteadas. Llama la atención que en la revisión sistemática (Craig⁶⁵), se realiza análisis con dos de los ensayos clínicos incluidos (Leung¹⁰⁰, Tolia⁶⁸) con respecto al impacto de los síntomas, aún cuando no está estandarizado el puntaje de éstos, ni los síntomas evaluados entre dichos estudios y respecto al análisis empleando la apreciación de los padres (Bellisant⁶⁶, De Loore⁷⁰), tampoco se estandarizaron los resultados. Esta apreciación de los padres, huelga decir que es totalmente subjetiva, pero más aún, no señalan que se haya explicado a los padres o se les haya dado una explicación o equivalencia de un suceso o varios para un síntoma determinado. Consideramos se debe tomar con cautela las conclusiones emitidas. Respecto a los efectos adversos, aún cuando se mencionan en los estudios (Bellisant⁶⁶, De Loore⁷⁰, Leung¹⁰⁰, Machida⁶⁷) y se menciona abandono de pacientes debido a los mismos, tampoco es posible realizar análisis estadístico de los mismos puesto que no existió un control adecuado para demostrar que dichos efectos eran estrictamente secundarios al fármaco, así mismo la muestra analizada fue inadecuada. Por tal motivo, no es posible determinar conclusiones a favor o en contra de la metoclopramida.

La cisaprida, es el fármaco que más se ha estudiado en niños, sin embargo, aún no hay evidencia sobre la eficacia ni seguridad de dicho fármaco. Si bien existen dos revisiones sistemáticas sobre cisaprida (Dalby-Payne⁷¹, Augood⁷²),

nuevamente, la heterogeneidad en las variables de desenlace entre los ensayos clínicos realizados no permite concluir ni responder interrogantes. En la revisión sistemática realizada por Dalby-Payne⁷¹, se realiza meta-análisis con respecto a la eficacia del fármaco evaluando los episodios de vómito, sin demostrar mejoría significativa, posiblemente por el pequeño número de muestra en los estudios analizados, o la falta de eficacia del fármaco, sin lograr demostrar el beneficio clínico. Es importante mencionar que en el mismo estudio se analizó además el índice de reflujo evaluando 5 ensayos clínicos, nuevamente con muestras pequeñas como para determinar la eficacia del fármaco, además comentando la dificultad para determinar el significado de dicho resultado, puesto que el cambio o mejoría en el índice de reflujo no correlaciona con la clínica, por lo que tampoco es posible emitir un juicio al respecto. Augood⁷² encontró que no se estandarizó la medición de los síntomas en los ensayos clínicos incluidos en dicha revisión sistemática, aún cuando se prefería el análisis emitido por los padres, éstos tampoco se unificaron en cuanto a criterios para la evaluación de los pacientes en los diferentes estudios, por lo que no es válido realizar análisis aún cuando se intentó dicotomizar los resultados, no hay control adecuado sobre los mismos, por lo tanto, no existe evidencia sobre la eficacia de la cisaprida. Por dicho motivo, en nuestro estudio no se realizó meta-análisis. Augood⁷² al describir los efectos adversos tampoco reporta diferencia significativa OR 1.80 IC 95% (0.87-3.70) p=0.682, de los 4 ensayos clínicos utilizados (Cohen⁷³, Cucchiara⁷⁴, Escobar-Castro⁷⁹, Scott⁷⁸) la mayoría reporta como evento a la diarrea, sin embargo al evaluar los mismos en el estudio realizado por Cohen⁷³ describe que respecto a los eventos adversos reportados no logra determinar la causa de los mismos, si son debido a la enfermedad de RGE, a otras enfermedades agregadas o al fármaco, Cucchiara⁷⁴ reporta que no existieron efectos adversos sin embargo, la muestra es muy pequeña, Escobar Castro⁷⁹ reporta no existieron efectos adversos registrados por los padres, sin embargo no se buscaron intencionalmente y además la muestra fue pequeña, Scott⁷⁸ reportó eventos adversos sin determinar la etiología de los mismos, sin existir una clara asociación con el fármaco. Solo se

reporta un ensayo clínico para valorar QTc (Levy⁷⁶) el cual no menciona ninguna diferencia significativa en el valor del mismo, ni valores anormales.

De los ensayos clínicos encontrados sobre cisaprida, 6 no se incluyen en las revisiones sistemáticas antes mencionadas⁸¹⁻⁸⁶, ya que se realizaron en pacientes pre-término y buscaba como variable resultado la tolerancia a la alimentación enteral. Todos concluyen que no se puede demostrar utilidad para disminuir el tiempo para establecer la alimentación enteral, sin embargo nuevamente la heterogeneidad en los resultados de impacto no permitió analizar la eficacia. En 3 buscaron efectos tóxicos determinando el QTc por electrocardiograma (Enriquez⁸², Costalos⁸⁵, Kohl⁸⁶), el resto no lo estudia. Costalos⁸⁵ reporta que la cisaprida disminuye el intervalo QTc comparado con placebo con una $p < 0.05$. Kohl⁸⁶ encuentra una prolongación en el intervalo QTc significativa ($p = 0.037$) en los pacientes tratados con Cisaprida aunque no mayor de 0.045 ms, así mismo menciona que no hubo relación entre los niveles séricos de cisaprida y la prolongación del intervalo QTC. Enriquez⁸² no encuentra alteración electrocardiográfica en ninguno de sus pacientes.

No existe evidencia suficiente, de acuerdo a los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta este momento, sobre la seguridad de cisaprida para establecer riesgos asociados a su uso, pero tampoco para decir que no los tiene y no fue posible realizar meta-análisis.

Con domperidona, al igual que Pritchard⁸⁸ en su revisión sistemática, encontramos que existe limitada evidencia clínica hasta este momento y por lo tanto, no se pueden dar resultados que demuestren la eficacia y seguridad de domperidona. Existe heterogeneidad con respecto al principal resultado de impacto, que pretendía evaluar la respuesta clínica, sin embargo los síntomas se evaluaron de distinta manera en cada uno de los estudios por lo que no se puede realizar análisis de conjunto. Respecto a los efectos adversos para valorar la seguridad, no se buscan intencionadamente tomando en cuenta el efecto de la domperidona en

la prolongación del intervalo QTc, y sólo se buscaban efectos adversos referidos por los padres. Sólo uno de los ensayos clínicos reporta como evento adverso diarrea leve (Bines⁸⁹) pero sin demostrar la asociación con el fármaco.

Betanecol, solo se encuentra publicado un ensayo clínico por Euler⁹⁰, sin embargo la metodología del estudio no es adecuada. Los resultados no presentan significancia estadística, mencionan que 1 paciente presentó mareo y cefalea en la primera semana de administración, sin demostrar asociación con el fármaco, no se estudió toxicidad.

Respecto a los estudios realizados con cinitaprida, no existen ensayos clínicos realizados en niños, a pesar de que existe una presentación para administración pediátrica, por lo que de primera instancia determinamos que se necesitan estudios en niños. Algunos de los estudios realizados en adultos, muestran grandes fallas metodológicas, como es el caso del estudio de Kazúo⁹⁹ que incluye 7320 pacientes, de los que no describen pérdidas lo cual es poco creíble, así como un número muy grande de colaboradores (1885) sin mencionar en el cuerpo del documento como certificaron o al menos estandarizaron a los colaboradores en la aplicación de los instrumentos de medición (alivio completo-alivio considerable-alivio moderado-no alivio-empeoramiento), ni tampoco indican que y como significaba para el paciente la escala de evaluación (franca mejoría-mejoría considerable-sin mejoría-empeoramiento). Es evidente que la distinción entre los primeros y los últimos (alivio completo vs. empeoramiento; franca mejoría vs. empeoramiento) no es complicada, sin embargo los valores intermedios no se definen en el documento y no sabemos si para los colaboradores y los participantes se hizo o no. De la misma forma sucede con el cegamiento a la maniobra empleada, que sólo fue una (no hubo grupo de comparación) ni tampoco cegamiento para los colaboradores y los participantes, lo que pudo dar lugar a un sesgo en la medición del resultado. Éste es un estudio con una gran cantidad de pacientes incluidos del cual es difícil extraer conclusiones.

En otros dos estudios abiertos (Fernández⁹³, Hinojosa⁹⁶) los pacientes incluidos tienen gran variabilidad (diferentes edades, diferentes patologías, y diferentes resultados de impacto), por lo que no es posible realizar análisis estadístico con los mismos ni llegar a conclusiones.

En los ensayos clínicos controlados, (Monés⁹¹, Grande-Posa⁹⁴, Herrerías⁹⁵, Surós⁹⁶, Gallego⁹², Mora⁹⁸) los pacientes incluidos tanto por edades, enfermedades para las que se empleó el fármaco, resultados de desenlace presentan gran heterogeneidad. Por lo que es difícil realizar análisis estadístico para determinar la utilidad de esta evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de dicho fármaco. Por lo anterior los resultados deberán tomarse con cautela.

VIII. CONCLUSIONES

A pesar del amplio uso de procinéticos en pediatría para tratamiento de reflujo gastro-esofágico, aún no hay suficiente evidencia que compruebe su eficacia para éste uso y aunque se ha encontrado mejoría en ciertos parámetros de pHmetría esofágica con significancia estadística (al menos con el tratamiento con cisaprida), los mismos no correlacionan con la clínica, por lo que no se logra demostrar su eficacia.

Tampoco hay evidencia que apoye su uso en intolerancia alimentaria, por lo que no pueden ser recomendados en dichos pacientes.

Se deben realizar estudios que evalúen la seguridad de éstos medicamentos. Es importante mencionar que en el caso de cisaprida no encontramos evidencia que corrobore la presencia potencial de efectos adversos en pacientes sanos sin otros agravantes. En el caso de domperidona, estos efectos también se reportan en la literatura, los estudios que revisamos de acuerdo a la escala de Jadad, son pobres en metodología, lo cual limita las conclusiones sobre eventos adversos, además de que no son suficientes estudios. En el caso de metoclopramida, ya sabemos que hay efectos extrapiramidales, lo cual ha limitado su uso, especialmente en menores de 2 años, sin embargo en los estudios que revisamos no describen exhaustivamente la presencia de estos efectos en sus grupos de trabajo. En el caso de betanecol, sólo encontramos un artículo con calidad metodológica aceptable (Jadad 4), sin embargo la medida de impacto tiene serios problemas, similares a los mencionados anteriormente.

Es muy importante señalar la relevancia que tiene el uso de estos fármacos en pediatría, lo cual implica la realización de trabajos de investigación con alto rigor metodológico.

El mayor problema con el que se enfrentó la realización de esta revisión de la literatura ha sido la gran heterogeneidad de las medidas de impacto. Mientras unos miden la ganancia de peso en gramos, se reporta en valores Z, medias, y proporciones; la valoración de los síntomas con puntajes diversos e inequitativos; apreciación de la mejoría por el médico, por los padres, y de manera totalmente subjetiva. Todo esto limita la realización del análisis estadístico de la revisión de la literatura (meta-análisis) que en este caso no fue posible llevar a cabo.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

La información sobre los recursos de apoyo no está disponible.

Recursos internos

La información sobre los recursos de apoyo no está disponible.

POTENCIAL DE CONFLICTO DE INTERÉS

No existen conflictos de interés declarados por los autores, sin embargo en los artículos publicados por Tolia⁶⁸ 1989, Bines⁸⁹ 1992, Van Eygen⁸⁰ 1989, Scott⁷⁸ 1997, Levy⁷⁶ 2001, Greally⁷⁵ 1992, Reddy⁸¹ 2000, encontramos que fueron apoyados por el laboratorio fabricante del fármaco. En el caso del estudio realizado por Grande Posa⁹⁴ 1992, el autor trabaja para el laboratorio fabricante del fármaco.

Los autores de esta revisión sistemática no estamos asociados, ni recibimos estímulos o beneficios de ninguna índole, de ninguno de los laboratorios fabricantes de los fármacos evaluados, por lo que en nuestro caso declaramos que no existe conflicto de interés alguno.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. The natural course of gastro oesophageal reflux. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1063-1069.
- ² Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn J. Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire. *Clin Pediatr* 1996; 35: 607–14
- ³ Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 569–72
- ⁴ Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 150–4
- ⁵ Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, Ruffin RE, Miles H, Marley J. Natural history and familial relationship of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002; 109: 1061–7
- ⁶ Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. One year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. *Pediatrics.* 1998; 102: e67.
- ⁷ Vandenplas Y, Hegar B. Diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in infants and children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15. 593-603.
- ⁸ Gold B, Freston JW. Gastroesophageal reflux in children: pathogenesis, prevalence, diagnosis, and role of proton pump inhibitors in treatment. *Pediatr Drugs.* 2002; 4(10):673-685.
- ⁹ Gold B. Gastroesophageal reflux disease: could intervention in childhood reduce the risk of later complications?. *Am J Med.* 2004; 117 (5A):23S–29S.
- ¹⁰ Ramírez-Mayans JA, De la Torre-Mondragón L, Azuara-Fernández H, Cervantes-Bustamante R, et al. Consenso médico quirúrgico para el manejo de niños con reflujo gastroesofágico –Acapulco, México 2002-. *Rev Gastroenterol Mex.* 2003; 68(3): 223-234.
- ¹¹ Vandenplas Y, Salvatore S, Hauser B. The diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in infants. *Early Human Development.* 2005; 81: 1011-1024.
- ¹² Orenstein SR, Cohn JF, Shalaby T. Reliability and validity of an infant gastroesophageal questionnaire. *Clin Pediatr.* 1993; 32: 472–84.
- ¹³ De Vault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1434–1442.
- ¹⁴ Suwandhi E, Ton M, Schwartz S. Gastroesophageal reflux in infancy and childhood. *Pediatric Annals.* 2006; 35 (4): 259-266.
- ¹⁵ Rudolph C, Mazur L, Liptak G, Baker RD, Boyle JT, Coletti RB, Gerson WT, Werlin SL. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32 (Suppl 2): S1-S31.
- ¹⁶ Tolia V, Wuerth A, Thomas R. Diagnostic interpretation of extended pH monitoring: is there a single best method?. *Digestive Diseases Sciences.* 2005; 50 (1): 94-99.
- ¹⁷ Wenzl T. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med.* 2003; 115 (3A): 161S-165S.

- ¹⁸ Cucchiara S, Franco MT, Terrin G. Role of drug therapy in the treatment of gastro-oesophageal reflux disorder in children. *Pediatr Drugs*. 2000; 2(4): 263-272.
- ¹⁹ Brown P. Medical management of gastroesophageal reflux. *Curr Opin Pediatr*. 2000; 12: 247-250.
- ²⁰ Cezard JP. Managing gastro-oesophageal reflux disease in children. *Digestion*. 2004; 69 (Suppl 1): 3-8.
- ²¹ Hassall E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr*. 2005; 146: S3-S12 .
- ²² Orichata M, Sarna S. Contractile mechanisms of action of gastroprokinetic agents: cisapride, metoclopramide and domperidone. *Am J Physiol*. 1994; 266: G665-G676.
- ²³ Maier I, George Y. Prokinetic therapy for gastroenterological diseases. *Chinese Journal of Digestive Diseases*. 2003; 4: 151-159.
- ²⁴ Briejer MR, Akkermans L, Schuurkes J. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacological Reviews*. 1995; 47(4): 631-651.
- ²⁵ Vandenplas Y, Benatar A, Cools F, Arana A. Efficacy and tolerability of cisapride in children. *Pediatr Drugs*. 2001; 3(8): 559-573.
- ²⁶ Vandenplas Y. A Medical Position Statement: The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Current Pediatric Indications for Cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31(5): 480-489.
- ²⁷ Fernández AG, Roberts DJ. Cinitaprida. *Drugs of the future*. 1991; 16 (8): 885-892.
- ²⁸ Carretero-Colomer M. Cinitaprida. *OFFARM, farmacia y sociedad*. 1990; 44-46.
- ²⁹ Vandenplas Y, Belli DC, Benatar A. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28: 518-528.
- ³⁰ Henney JE. Withdrawal of troglitazone and cisapride. *JAMA*. 2000; 283: 17.
- ³¹ Augood C. Tratamiento con cisapride para el reflujo gastroesofágico en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ³² Hampton FJ, MacFayden UM, Simpson H. Reproducibility of 24 hour oesophageal pH studies in infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1249-1254.
- ³³ Cucchiara S, Campanozzi A, Greco L, Franco MT, Emiliano M, Alfieri E, Calíbrese F, Numeroso V. Predictive value of esophageal manometry and gastroesophageal pH monitoring for responsiveness of reflux disease to medical therapy in children. *American Journal of Gastroenterology*. 1996; 91 (4): 680-685.
- ³⁴ Jadad AR, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Control Clin Trials*. 1996; 17: 1-12.
- ³⁵ Bravo MCA, Flores RM. Estudio comparativo entre cisaprida y metoclopramide en neonatos con reflujo gastroesofágico. *Investigación Médica Internacional*. 1995; 22 (1): 3-7.

- ³⁶ Ramírez-Mayans JA, Garrido-García LM, Huerta-Tecanhuey A, Gutiérrez-Castrellón P, Cervantes-Bustamante R. Cisapride and QTc interval in children. *Pediatrics*. 2000; 106 (5): 1028-1030.
- ³⁷ Benatar A, Feenstra A, Decraene T, Vandenplas Y. Cisapride plasma levels and corrected QT interval in infants undergoing routine polysomnography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33 (1): 41-46.
- ³⁸ Dubin A, Kikkert M, Mirmiran M, Ariagno R. Cisapride associated QTc prolongation in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics*. 2001; 107 (6): 1313-1316.
- ³⁹ Corvaglia L, Faldella G, Rotatori R, Lanari M. Intrauterine growth retardation is a risk factor for cisapride-induced QT prolongation in preterm infants. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2004; 18: 371-375.
- ⁴⁰ Ribeiro MA, Livorsi da Cunha M. Efeito da cisaprida e da fisioterapia respiratoria sobre o refluxo gastroesofágico de lactantes chiadores segundo avaliação cintilográfica. *J Pediatr (Rio J)*. 2001; 77 (5): 393-400.
- ⁴¹ Cools F, Benatar A, Bruneel E, Theyskens C. A comparison of the pharmacokinetics of two dosing regimens of cisapride and their effects on corrected QT interval in premature infants. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;
- ⁴² Semama DS, Bernardini S, Louf S. Effects of cisapride on QTc interval in term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 84: F44-F46.
- ⁴³ Pons G, Dewailly J. Metoclopramide for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr*. 1990; 117 (5): 837-838.
- ⁴⁴ Bruns R, Schonrock M, Wiersbitzky H, Wiersbitzky SKW. Studies on the effectiveness of medical therapy for Gastroesophageal Reflux (GER) in children with recurrent and chronic lung diseases: Comparison between the prokinetic drugs metoclopramide and cisapride by 24-hour monitoring of the distal esophageal pH. [German] [Untersuchungen zur effektivitat der medikamentosen therapie des gastroesophagealen refluxes (GOR) bei kindern mit rezidivierenden und chronischen lungenerkrankungen. Vergleich der prokinetika metoclopramid und cisaprid mittels der 24-stunden-pH-metrie]. *Pediatrics & Related Topics* 2002;41(2):129-35.
- ⁴⁵ Hyams JS, Leichtner AM, Zamett LO, Walters JK. Effect of metoclopramide on prolonged intraesophageal pH testing in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5(5):716-20.
- ⁴⁶ Kearns GL, Butler HL, Lane JK, Carchman SH, Wright GJ. Metoclopramide pharmacokinetics and pharmacodynamics in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988; 7: 823-829.
- ⁴⁷ Khoshoo V, Edell D, Clarke R. Effect of cisapride on the QT interval in infants with gastroesophageal reflux. *Pediatrics*. 2000; 105 (2): 24-25.
- ⁴⁸ Ariagno RL, Kikkert MA, Mirmiran M, Conrad C, Baldwin RB. Cisapride decreases gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics*. 2001; 107 (4): e58.
- ⁴⁹ Hyman PE, Abrams C, Dubois A. Effect of metoclopramide and bethanechol on gastric emptying in infants. *Pediatric Research*. 1985;19(10):1029-32.
- ⁵⁰ Hyman PE, Abrams CE, Dubois A. Gastric emptying in infants: response to metoclopramide depends on the underlying condition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7(2):181-4.

- ⁵¹ Lucchini MA, Marchese-Prieto A, Casanova-Zuñiga D, Aguilar OL. Efecto del clebopride y metaclopramida en la presión del esfínter esofágico inferior y actividad peristáltica esofágica. *Rev. Méd. Valparaíso*. 1986; 39 (3): 89-96.
- ⁵² Cucchiara S, Statiano A, Boccieri A, De Stefano M. Effects of cisapride on parameters of oesophageal motility and on the prolonged intraoesophageal pH test in infants with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1990; 31: 21-25.
- ⁵³ Pons G, Duhamel JF, Guillot M, Gouyon JB, d'Athis P, Richard MO, Rey E, Moran C, Bougle D, Bellissant E, et al. Dose-response study of metoclopramide in gastroesophageal reflux in infancy. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7(3-4): 161-6.
- ⁵⁴ Forbes D, Hodgson M, Hill R. The effects of gaviscon and metoclopramida in gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986; 5 (4): 556-559.
- ⁵⁵ Jordan B, Heine RG, Meehan M, Catto Smith AG, Lubitz L. Effect of antireflux medication, placebo and infant mental health intervention on persistent crying: a randomized clinical trial. *J Paediatr Child Health*. 2006; 42 (1-2): 49-58.
- ⁵⁶ Heine RG, Catto-Smith AG, Reddihough DS. Effect of antireflux medication on salivary drooling in children with cerebral palsy. *Cev Med Child Neurol*. 1996; 38 (11): 1030-1036.
- ⁵⁷ Cassinello Ogea C, Oliva Perales P, Herranz Andres P, Izquierdo Villarroya B, Val Perez J. Comparison of gastric aspirate volume after intubation in patients with and without symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2005; 52 (6): 328-335.
- ⁵⁸ Sander J, Veldhuyzen van Zanten O, Jones MJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96 (3): 689-696.
- ⁵⁹ Saye ZN, Forget P, Geubelle F. Effect of cisapride on gastroesophageal reflux in children with chronic bronchopulmonary disease. A double-blind cross-over pH-monitoring study. *Pediatr Pulmonol*. 1987; 3: 8-12.
- ⁶⁰ Henry M, Athanasio E. Efeito da metoclopramida, da ranitidina e do droperidol sobre o esfínter inferior do esôfago: estudo experimental no gambá (*Didelphis albiventris*). *Arq. Gastroenterol*. 1994; 31 (3): 103-107.
- ⁶¹ Katschinski M, Schirra J, Arnold R. The efficacy of a 40 mg extended-release formulation of cisapride in the treatment of patients with gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14 (1): 113-122.
- ⁶² Castell DO, Sigmund C Jr, Patterson D, Lambert R, Hasner D, Clyde C, Zeldis JB. Cisapride 20 mg b.i.d. provides symptomatic relief of heartburn and related symptoms of chronic mild to moderate gastroesophageal reflux disease. CIS-USA-52 Investigator Group. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93 (4): 547-552.
- ⁶³ Langer JC, Winthrop AL, Issenman RM. The single subject randomized trial. A useful clinical tool for assessing therapeutic efficacy in pediatric practice. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993; 32 (11): 654-657.
- ⁶⁴ Maddern GJ, Jamieson GG, Myers JC, Collins PJ. Effect of cisapride on delayed gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1991; 32 (5): 470-474.
- ⁶⁵ Craig WR. Metoclopramida, alimentos espesados y cambios de posición para el reflujo gastroesofágico en niños menores de dos años (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update->

software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁶⁶ Bellisant E. The triangular test to assess the efficacy of metoclopramide in gastroesophageal reflux. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 61(3): 377-384.

⁶⁷ Machida H. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *J Pediatr.* 1988;112(3):483-487.

⁶⁸ Tolia V. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr.* 1989; 115(1):141-145

⁶⁹ Antonson D. Parallel double-blind study on the efficacy of metoclopramide in treating gastroesophageal reflux in infants. *Gastroenterology.* 1988; 94(5):A9.

⁷⁰ DeLoore I. Domperidone drops in the symptomatic treatment of chronic paediatric vomiting and regurgitation. A comparison with metoclopramide. *Postgrad Med J.* 1979; 55(Suppl 1):40-42.

⁷¹ Dalby-Payne J. Cisapride and gastroesophageal reflux: meta-analysis of randomized controlled trials on the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18: 196-202.

⁷² Augood C. Tratamiento con cisapride para el reflujo gastroesofágico en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁷³ Cohen RC. Cisapride in the control of symptoms in infants with gastroesophageal reflux. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1999; 134: 287-292.

⁷⁴ Cucchiara S. Cisapride for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Chile.* 1987; 62, 454-457.

⁷⁵ Greally P. Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 618-621.

⁷⁶ Levy J. Does cisapride influence cardiac rhythm? Results of a united states multicenter, double-blind, placebo controlled pediatric study. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2001; 32: 458-463.

⁷⁷ Vandenplas Y. Cisapride decreases prolonged episodes of reflux in infants. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 1991; 12: 44-47.

⁷⁸ Scott RB. Cisapride in pediatric gastroesophageal reflux. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 1997; 25: 499-506.

⁷⁹ Escobar Castro H, Bettas Ferrero G, Suarez Cortina L, Camarero Salces C, Lima M. Efectividad del cisapride en el tratamiento del reflujo gastroesofágico (R.G.E.) en niños. Valoración de un estudio a doble ciego. *An Esp Pediatr* 1994; 40(1):5-8.

⁸⁰ Van Eygen M, Van Ravensteyn H. Effect of cisapride on excessive regurgitation in infants. *Clin Ther* 1989; 11(5): 669-677.

⁸¹ Reddy P. A double-blind placebo-controlled study on prophylactic use of cisapride on feed intolerance and gastric emptying in preterm neonates. *Indian Pediatr.* 2000; 37: 837-844.

- ⁸² Enriquez A. Randomized controlled trial of cisapride in feed intolerance in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 79: 110-113.
- ⁸³ McClure R. Randomized controlled trial of cisapride in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 80: 174-177.
- ⁸⁴ Pezzati M. Randomized controlled trial of the effect of cisapride on the pyloric muscle in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2001; 160: 572-575.
- ⁸⁵ Costalos C. Effect of low dose cisapride on gastric emptying and QTc interval in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1446-1448.
- ⁸⁶ Kohl M. Cisapride may improve feeding tolerance of preterm infants: a randomized placebo controlled trial. *Biol Neonate.* 2005; 88: 270-275.
- ⁸⁷ Orenstein S. Cisapride, cimetidine, both, or neither for infantile esophagitis: symptomatic & histologic results of 2 months randomized, double-blind, placebo controlled therapy in 100 babies. *Gastroenterology.* 2000; 118 (Suppl.2): A20.
- ⁸⁸ Pritchard DS. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59 (6): 725-729.
- ⁸⁹ Bines J. Efficacy of domperidone in infants and children with gastro-esophageal reflux. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 1992; 14:40-405.
- ⁹⁰ Euler A. Use of bethanecol for the treatment of gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 1980; 96(2): 321-324.
- ⁹¹ Monés J, Espinós JC, Carrió I. Vaciado gástrico en Esofagitis por reflujo. Efecto de la metoclopramide y del cinitapride. *Med Clin (Barc).* 1989; 93: 331-334.
- ⁹² Gallego J, Fambuena J, Martínez J. Eficacia y tolerancia de cinitaprida en trastornos del tránsito gastrointestinal. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra.* 1991; 124-130.
- ⁹³ Fernández C, Rodríguez D, Pereira S. Efecto terapéutico de cinitaprida, bajo la forma de sobres, en los trastornos funcionales digestivo. Estudio abierto no aleatorizado.
- ⁹⁴ Grande-Posa L, Lacima-Vidal G, Pérez-Campos A. Efecto de cinitaprida sobre el reflujo gastroesofágico en pacientes con esofagitis. Estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego. *Gastroenterología y Hepatología.* 1992; 15(8): 449-451.
- ⁹⁵ Herrerías JM, García-Montes MJ. Dispepsia no ulcerosa con estreñimiento funcional primario. Evaluación del tratamiento con cinitaprida asociada o no a metilcelulosa. *Revista Médica de la Universidad de Navarra* 1993; 30-35.
- ⁹⁶ Hinojosa J, Primo J, Molés J, Fernández J. Valoración de la actividad de cinitaprida, bajo la forma de sobres, en el tratamiento del síndrome dispéptico con predominio de estreñimiento. *Salud rural.* 1995; 8: 1-5.
- ⁹⁷ Surós A, Adell F, De Novoa V. Cinitaprida en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, estudio comparativo con metoclopramida y placebo. *Revista Médica de la Universidad de Navarra.* 1992; 18-23.
- ⁹⁸ Mora F, Añon R, Liceras V. Metoclopramida vs. Cinitaprida en el tratamiento de la dispepsia funcional. *An Med Intern (Madrid).* 1993; 10(7):323-326.

⁹⁹ Kazúo J, Furusho Y, López-Martínez A. Eficacia y tolerabilidad de la cinitaprida en pacientes con reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable. *Med Int Mex.* 2005; 21(1): 3-10.

¹⁰⁰ Leung A, Lai P. Use of metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. *Current Therapeutic Research.* 1984; 36 (5): 911-915.

X. ANEXOS

CARACTERÍSTICAS ESTUDIOS INCLUIDOS

Cuadro 2. Artículos Metoclopramida

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. de Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Craig WR. (65)	Revisión sistemática ensayos clínicos aleatorizados.	Estudios aleatorios (paralelos o cruzados) que evaluaron alimentos espesados, cambios de posición o metoclopramida para RGE en niños de 1 mes a 2 años de edad. RGE diagnóstico clínico o por pHmetría esofágica.	Alimentos espesados vs. placebo. Una posición vs. una posición diferente. Metoclopramida vs. ningún tratamiento o placebo.	Medidas primarias de resultado: Síntomas y signos RGE: registros subjetivos de la regurgitación, respiratorios y aumento de peso. Índice de reflujo. Efectos secundarios: nerviosismo, somnolencia y reacciones extrapiramidales. Medidas secundarias de resultado: pH esofágico: No. de episodios de reflujo y No. de episodios con una duración > 5 minutos por unidad de tiempo. Gamagrafía.	20 ensayos clínicos. 771 niños, de ellos, para metoclopramida 7 ensayos clínicos, 229 pacientes.	Pudieron realizarse pocas comparaciones y, por lo tanto, las medidas de resultado a menudo se realizaron con dos o tres estudios. Los 7 estudios de la metoclopramida utilizaron diversos resultados. En comparación con el placebo, la metoclopramida parece reducir los síntomas diarios (DME -0.73; intervalo de confianza del 95%: -1.16 a -0.30) y reduce el índice de reflujo (DMP -2.80%; intervalo de confianza del 95%: -5.58 a -0.01). La misma aumenta los efectos secundarios DR 26% (IC 95%: -2% a 53%).	La metoclopramida puede presentar algunos beneficios en comparación con el placebo en el tratamiento sintomático de RGE, pero los mismos deben sopesarse con los posibles efectos secundarios.
Bellisant E. (66)	Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo.	1-8 meses de edad RGE por criterio de pHmetría (índice de reflujo >5%).	14 días: Metoclopramida gotas 0.2mg/kg/dosis c/8hr ó Placebo Posición a todos.	2 semanas: Variación relativa en el porcentaje de tiempo con pH<4 (índice de reflujo). No. episodios de reflujo>5 minutos. No. episodios con pH<2. Peso al final del estudio. Evaluación cualitativa de los padres de mejoría.	39 pacientes (19 grupo metoclopramida, 20 grupo placebo)	No se demostró el beneficio esperado. La mejoría en la principal variable de desenlace fue 30%±48%. Los estimados del promedio: 22% para placebo y 39% para metoclopramida (p=0.28, análisis secuencial). En el día 14, el porcentaje de tiempo con pH<4 fue de 8.1%±11.7% para placebo y 6.7%±9.2% para metoclopramida (p=0.68, prueba de t), y el número de episodios de reflujo >5 minutos fue de 3.0±3.5 para placebo y de 1.9±3.0 para metoclopramida (p=0.33, prueba de t).	Se observó una tendencia para mejoría superior con metoclopramida que con placebo en la principal variable de desenlace, fue menor que la esperada, y la diferencia no fue significativa. Jadad 3.
Machida H. (67)	Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo	Niños con RGE por manometría.	Inicial: Metoclopramida 0.125mg/kg/do I.V dosis única. Continuando con: Metoclopramida dosis c/6hr via oral por 24 hr. Después para estudio controlado: 6 meses: Metoclopramida 0.125mg/kg/dosis c/6hr	Manometría esofágica antes y después de una dosis de metoclopramida intravenosa pHmetría esofágica de base. Puntaje de los padres: No. de episodios de reflujo diarios. Cantidad de episodios.	8 pacientes finalizaron ensayo controlado (3 grupo metoclopramida, 5 grupo placebo)	Metoclopramida incrementó de manera significativa (p=0.04) la presión del esfínter esofágico inferior al final de la espiración, pero hubo un significativo (p=0.05) incremento en el No. de episodios de reflujo en 24hr, sin cambio significativo en el índice de reflujo, en el número de episodios con duración > 5 minutos o en el mayor episodio de reflujo. La presión del esfínter esofágico inferior no correlacionó con ninguna de las mediciones (r=0.2). Los 3 pacientes del grupo de metoclopramida fueron retirados del estudio por los padres debido a exacerbación de los síntomas y marcada irritabilidad (p=0.01).	La metoclopramida en el tratamiento de reflujo gastro-esofágico en niños necesita ser reconsiderada. Jadad 3.

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. de Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Tolia V. (68)	Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo, cruzado.	Edad 1-9 meses, RGE por índice de reflujo >5%	7 días: Metoclopramida 0.61mg/kg/dosis c/6hr Posición, volúmen y espesamiento fórmula ó : Placebo. Continuando por 7 días: Régimen alterno.	Evaluación padres: registro síntomas. Después de 4 a 7 días de cada tratamiento por investigador: pHmetría esofágica de 8hr: -Índice de reflujo -No. episodios reflujo > 5 minutos. -No. episodios reflujo con pH < 4. Gamagrafía vaciamiento gástrico: -Porcentaje vaciamiento gástrico a los 60 minutos. Peso ganado	30 pacientes	Diferencia significativa en la evaluación pre-tratamiento y placebo con respecto al puntaje síntomas diarios (p=0.005). No diferencia en la gamagrafía entre la fase de placebo y metoclopramida. Diferencia significativa entre placebo y metoclopramida en el porcentaje de tiempo con pH<4 (p=0.001). A pesar de ello, el pH se mantuvo <4 por más de 5% del tiempo en la mayoría de los pacientes. La sub-estratificación del grupo total en lactantes<3 meses y mayores, reveló que lactantes>3 meses tenían mayor ganancia ponderal diaria durante metoclopramida (34.3grs./día) que placebo (6.6grs./día, p=0.05).	Metoclopramida a dosis de 0.1mg/kg/dosis c/6hr disminuye el reflujo en los lactantes y puede ser útil para los lactantes con pobre ganancia ponderal y otras complicaciones del RGE. Jadad 4.
Antonson D. (69)	Ensayo paralelo, doble ciego, controlado con placebo.	RGE.	6 semanas: Metoclopramida 0.1mg/kg/dosis 15 minutos antes de cada comida Continuando 6 semanas: Placebo.	Padres: Diario de síntomas Semanalmente: Entrevista telefónica	14 (6 grupo metoclopramida, 8 grupo placebo)	No hubo diferencia significativa en los síntomas entre el grupo con metoclopramida y el grupo con placebo con respecto al volumen o frecuencia de los episodios de vómito, sin embargo los padres percibieron diferencia entre ambas fases como mejoría mientras tomaban metoclopramida.	No se demostró que metoclopramida fuese más efectiva que placebo en RGE, sin embargo, por el pequeño No. de pacientes, estos resultados deben confirmarse. Jadad 2.
DeLoore I. (70)	Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo.	Edad (mediana) 6 meses. Lactantes y niños con vómitos después de las comidas.	2 semanas : Metoclopramida 0.3mg/kg/dosis c/8hr 15 minutos antes de las comidas ó Domperidona 0.3mg/kg/dosis c/8hr 15 minutos antes de las comidas ó Placebo	Evaluación de los padres: Náusea y vómito (0= ausentes, 1=leve, 2=marcado, 3=severo) Evaluación investigador: "excelente"= rápida y completa desaparición de los síntomas, "buena"= marcada mejoría, "moderada"= algo de mejoría, "pobre" = sin mejoría. Eventos adversos.	47 pacientes (17 grupo metoclopramida, 15 grupo domperidona, 15 grupo placebo)	No evidencia de eventos adversos. Mejoría significativa desde la primer semana en el vómito, y los dos fármacos activos fueron superiores al placebo (p=0.001). Significativa mejoría con respecto a náusea en los dos grupos con tratamiento activo (p=0.001). Domperidona superior a la metoclopramida para náusea después de una semana de tratamiento y tanto para náusea como para vómito después de 2 semanas de tratamiento (p<0.05).	Domperidona es efectiva y segura para náusea y vómito crónico en niños. La dosis sugerida en este estudio (0.3mg/kg/dosis c/8hr) efectiva en la mayoría de los pacientes. Domperidona puede ser un anti-emético de fácil manejo en pediatría. Jadad 3.

Cuadro 3. Artículos Cisaprida

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Dalby-Payne J. (71)	Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados.	Ensayos clínicos aleatorizados controlados comparados a placebo o tratamiento no farmacológico para RGE en niños. Edad < 18 años. Cisaprida.	Cisaprida comparado con placebo o con cualquier otro tratamiento no farmacológico.	Síntomas clínicos. Parámetros pHmetría esofágica. Esofagitis (histopatología). Efectos adversos.	10 ensayos clínicos. 415 niños.	No disminución significativa severidad vómito por puntaje clínico (5 ensayos, diferencia de medias ponderadas -0.18; IC 95%: -0.51 a 0.15); media del índice de reflujo significativamente menor con cisaprida vs. controles (5 ensayos, diferencia de medias ponderadas -6.24; IC 95%: -8.81 a -3.67). Cisaprida no disminuyó la media del No. de episodios de reflujo con duración >5 minutos (3 ensayos: diferencia de medias ponderadas -0.72; IC 95% -1.92 a 0.47) o en el No. de niños esofagitis al final vs. basal (2 ensayos, RR 0.80; IC 95%: 0.40 a 1.61). No diferencia significativa efectos adversos (6 ensayos, RR 1.16; IC 95% 0.95 a 1.41).	No se ha demostrado beneficio clínicamente importante de la cisaprida en niños con RGE. Tampoco hubo evidencia de eventos adversos o dañinos.
Augood C. (72)	Revisión sistemática.	Ensayos clínicos aleatorizados controlados cisaprida vs. placebo u otros tratamientos no quirúrgicos en niños con RGE.	Cisaprida vs. placebo, intervenciones dietéticas, posición o cualquier tratamiento no quirúrgico.	Resultados primarios: cambio en los síntomas, presencia eventos adversos, complicaciones clínicas, y aumento de peso. Resultados secundarios: pruebas diagnósticas para RGE o evidencia histológica de esofagitis.	9 ensayos clínicos. 335 participantes.	Odds-ratio de 0,34 para "igual o peor" vs. "síntomas mejorados" (IC del 95%: 0,10; 1,19) no diferencia significativa. Heterogeneidad significativa entre los estudios y el gráfico de embudo mostró indicios de un sesgo de publicación. En análisis de sensibilidad, cambió a "algún síntoma" vs. "ningún síntoma", excluyó 3 ensayos, odds-ratio de conjunto efecto significativo cisaprida (OR 0.19; IC del 95%: 0.08; 0.44). Se informaron eventos adversos en 4 estudios (diarrea) pero diferencia no significativa (OR 1.80; IC del 95%: 0.87; 3.70). Uno no halló diferencia en el QTc luego de 3 a 8 semanas tratamiento. Cisaprida reducción significativa en índice de reflujo (diferencia promedios ponderados -6.49; IC del 95%:-10.13; -2.85), pero éste último y los síntomas clínicos están poco relacionados, la importancia de este hallazgo es incierta.	No se hallaron pruebas significativas de que cisaprida reduzca los síntomas de RGE. Los resultados sugirieron un sesgo de publicación substancial que apoya los estudios con un efecto positivo de cisaprida. El informe de un estudio multicéntrico no publicado de 134 pacientes, que no mostró evidencia de un efecto significativo de cisaprida, apoya este resultado.
Cohen RC. (73)	Ensayo clínico aleatorizado doble-ciego, controlado con placebo	Edad <36 meses RGE (por pHmetría)	2 semanas con: Cisaprida 0.2mg/kg c/6hr (n=50) ó Placebo (n=45)	Síntomas clínicos (padres): Intensidad (0=ausencia síntomas, a 10=no puede estar peor). Mejoría: "marcada"=completa o casi completa remisión síntomas, "moderada"=resolución parcial, "mínima"=ligera mejoría, "sin cambio" ó "deterioro"); vómito, regurgitación o llanto (0 -3). pHmetría/24hr. Esofagitis biopsia.	68 pacientes (38 grupo cisaprida, 30 grupo placebo).	No diferencia significativa en llanto, vómito o regurgitación, puntaje intensidad síntomas o evaluación global. Diferencia significativa (p<0.03) en porcentaje tiempo pH <4, No. episodios reflujo duración > 5 minutos, y duración episodio mayor de reflujo. Sin diferencia para el No. episodios pH < 4 ó el índice de reflujo.	Cisaprida no mejor que placebo para síntomas en RGE. Se demostró efecto benéfico cisaprida en relación a los parámetros medidos para tiempo exposición esofágica a ácido. Jadad 4.

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Cucchiara S. (74)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Edad 75 días-47 meses Esofagitis por reflujo (endoscopia y biopsia) RGE (por pHmetría esofágica/24 hr. y manometría).	8 semanas: Cisaprida 0.3mg/kg c/8hr ó Placebo	pHmetría esofágica/24hr Presión esfínter esofágico inferior Esofagitis por biopsia Mejoría al final del tratamiento: "cura" (normalización variables clínicas, pHmetría e histología), "mejoría" (al menos una de tres variables con mejoría), "sin cambio", ó "peor".	17 pacientes (8 grupo cisaprida, 9 grupo placebo)	La media del puntaje clínico total y el tiempo de reflujo post-prandial mejoraron de manera significativa en el grupo con cisaprida. Mejoría significativa de la histología de esofagitis en el grupo con cisaprida.	Cisaprida es un agente útil tanto para mejorar los síntomas de RGE como y para el tratamiento de la esofagitis péptica en la infancia. Jadad 3.
Greally P. (75)	Ensayo clínico aleatorizado	Edad 2-18 meses Vómito crónico y RGE (por pHmetría esofágica/24 hr).	4 semanas: Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/6hr (n=26) ó Gaviscon ½ a cada 90 ml de alimento cada 6hr (n=24, 21 también Carobel)	A las 4 semanas evaluación de los padres (mejoría, no mejoría). Evaluación del investigador con pHmetría de 24hr (reflujo se definió como pH<4 para >=15").	50 pacientes (26 grupo cisaprida, 24 grupo Gaviscon)	Grupo de cisaprida, 14/26 (53%) se consideró con mejoría por los padres comparados con 19/24 (79%) del grupo que recibió Gaviscon + Carobel. Los puntajes clínicos mejoraron en ambos grupos con el cambio medio siendo mayor en el grupo de Gaviscon + Carobel. Sin embargo no se demostró diferencia significativa.	El tratamiento de primera línea en el RGE con cisaprida no es más efectivo que el tratamiento convencional con Gaviscon+Carobel. Jadad 2.
Levy J. (76)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Edad 6 meses-4 años (14.4 meses) Al menos 3 meses con RGE sintomático y falla a la respuesta al tratamiento con cualquier otro manejo no quirúrgico además de cisaprida, de 6 semanas de evolución.	3-8 semanas: Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/8hr ó Placebo	A las 3-8 semanas: Evaluaron ECGs antes y después de la aleatorización. Comparados para QTc y para cambios en el QTc a partir de valores basales.	49 pacientes (24 grupo cisaprida, 25 grupo placebo)	QTc en pacientes con cisaprida fue 408±18 ms. Ninguno fue mayor de 450 ms. Los cambios entre el QTc basal y a las 3 y 8 semanas fue de 2±20 ms.	Cisaprida no tiene efecto en la función eléctrica cardíaca en comparación con placebo. Jadad 3.
Vandenplas Y. (77)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Edad 2-4 meses RGE patológico de vómito y reflujo por >2 semanas, >6 veces al día, y pHmetría esofágica de 24hr anormal.	13-16 días de terapia posicional y: Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/6hr ó Placebo	A las 2 semanas: Síntomas clínicos (padres e investigador): evaluación global 0-100 (0= ausencia de vómito, 1=1-3 episodios de vómito o regurgitación/día, 2=4-6 episodios de vómito o regurgitación/día, 3=>6 episodios de vómito o regurgitación/día. pHmetría esofágica/24hr.	42 pacientes (21 grupo cisaprida, 21 grupo placebo)	La pHmetría reveló mejoría significativa en ambos grupos para la mayoría de los parámetros. El No. de episodios con duración > 5 minutos y el No. total de episodios de reflujo no disminuyeron significativamente en el grupo placebo y si en el grupo con cisaprida.	Cisaprida puede ser de beneficio en el tratamiento de la ERGE. Jadad 4.
Scott RB. (78)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Edad 6 semanas-2 años Regurgitación o vómito diario durante 1 semana y >=1 episodio de RGE (pH<4 por >20") durante pHmetría esofágica de 18hr.	6 semanas: cambio de posición, espesamiento de la fórmula y además: Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/6hr (n=23) ó Placebo (n=26)	Síntomas clínicos (padres e investigador): evaluación global 0-100 (0= nunca estuvo peor, 100= completa resolución síntomas); eventos adversos; evaluación global del tratamiento total ("deterioro" =peores síntomas, "pobre" =sin mejoría, "justa" =ligera mejoría, "excelente" =completo alivio síntomas). pHmetría esofágica/24hr. Presión esfínter esofágico inferior. Esofagitis biopsia.	45 pacientes (21 grupo cisaprida, 24 grupo placebo)	Cisaprida disminuyó significativamente (p<0.05) la duración media de los episodios de reflujo de pie y en supino, la duración media del mayor episodio de reflujo; el placebo incrementó la media del número de episodios de reflujo > 5 minutos. Cisaprida no fue diferente que el placebo para: porcentaje de tiempo total pH < 4, No. de episodios de reflujo, presión del esfínter esofágico inferior, presión en el trago, frecuencia de regurgitación o puntajes de evaluación globales.	Cisaprida es un medicamento seguro, agente procinético bien tolerado, que mejora el aclaramiento esofágico o el reflujo gástrico ácido en pacientes menores de 2 años de edad. Jadad 4.

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Escobar Castro H. (79)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	3 meses a 5 años de edad. Vómito y regurgitación presente. RGE (por pHmetría/24hr.).	4 semanas: Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/8 horas ó: Placebo.	Síntomas clínicos (padres): Síntomas digestivos "severo" = reflujo y/o vómito después de cada comida o de importante parte de la comida, "moderado" = reflujo de pequeña cantidad pero mas de una vez al día, "leve" = reflujo de muy pequeña cantidad una vez al día o a veces durante la semana, "ausente". pHmetría esofágica.	30 pacientes (15 grupo cisaprida, y 15 grupo placebo).	Síntomas digestivos: con cisaprida desaparecieron en 7 pacientes (50%), eran leves en 6 (42%), y persistían como moderados en 1 (8%), mientras que con placebo desaparecieron en 1 (6%), moderados en 6 (40%) e intensos en 8 (54%), diferencia significativa (p=0.0001). Síntomas respiratorios con cisaprida en 1 (11%) la respuesta fue nula, en 5 (54%) fue buena y en 3 (34%) fue excelente, mientras que con placebo en 3 (37%) fue nula, en 4 (50%) fue débil y en 1 (13%) fue buena, con diferencia significativa (p=0.0001). La pHmetría de control con cisaprida mejoró en la media del índice de reflujo de 4.42 vs. 10.9 con placebo, significancia estadística (p=0.0005). No efectos adversos reportados.	Aunque el grupo es pequeño, se concluye que la cisaprida es una droga efectiva en el tratamiento del RGE en niños, con resultados óptimos a las 4 semanas de tratamiento y con muy bajo riesgo de padecer efectos adversos. Jadad 4.
Van Eygen. (80)	Tres ensayos: Fase I: Estudio abierto. Fase II: aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Fase III: ensayo dosis-respuesta.	Edad 5 días - 12 meses Excesivo reflujo o vómito al menos 2 veces al día en todos los niños. Fase II: RGE (por radiología o pHmetría esofágica). Fase III: RGE (por radiología, endoscopia o pHmetría esofágica).	4 semanas: Fase II: Cisaprida 0.15mg/kg/dosis c/8hr ó Placebo Fase III: Cisaprida 0.1mg/kg/dosis c/8 hr. ó Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/8 hr. ó Placebo.	Síntomas clínicos (investigador): Resultado global terapéutico: "pobre" = sin cambio, "justo" = ligera mejoría, "bueno" = marcada reducción de la regurgitación, o "excelente" = completa respuesta síntomas. Frecuencia regurgitación: "3" = después de cada comida, "2" = al menos dos veces al día, "1" = una vez al día o varias veces a la semana, "0" = nunca. Severidad reflujo: "3" = vomita la mayor parte del alimento, "2" = regurgitación sin esfuerzo del bocado, "1" = leve regurgitación o sólo excesiva saliva.	50 pacientes (fase II = 23 pacientes: grupo cisaprida 12 pacientes, grupo placebo 11 pacientes; fase III = 50 pacientes: grupo cisaprida 14 pacientes, grupo placebo 17 pacientes).	Fase II: La respuesta global después de 2 semanas fue significativamente (p=0.02) mejor con cisaprida (8 excelente, 2 bueno) que con placebo (1 excelente, 5 bueno). Al final de 4 semanas, cambios tanto en frecuencia como en severidad del reflujo mejores con cisaprida (p=0.05 y p=0.03 respectivamente) que con placebo. Fase III: El resultado global al final fue bueno o excelente en 33% en grupo control y en 79% del grupo con cisaprida. Hubo diferencia significativa respecto a la eficacia superior del grupo cisaprida vs. placebo (p = 0.008).	En conclusión, la cisaprida puede ser una ayuda farmacológica valuable en lactantes refractarios a tratamiento posicional y dietético. Jadad 3.
Reddy P. (81)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	29-34 semanas de edad gestacional Profilaxis tolerancia alimentaria enteral	2 semanas (profiláctico): Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/8 hr ó Placebo	Síntomas clínicos (investigador): Intolerancia al alimento = cualquiera de: residuo gástrico >25% de la última toma, aumento perímetro abdominal >2cm por 24hr, vómito. Ganancia peso = récord diario de peso, evaluado al día 14. Vaciamiento esofágico y RGE evaluado por Gamagrafia. Tolerancia al alimento= 150ml/kg/día.	49 pacientes, grupo 29-32 semanas edad gestacional (15 grupo cisaprida, 10 grupo placebo); grupo 33-34 semanas edad gestacional (7 grupo cisaprida, 12 grupo placebo).	Intolerancia al alimento se presentó en 59% con cisaprida y en 41% con placebo. No diferencia significativa entre los dos grupos en el No. de episodios de intolerancia al alimento (1.54±2.4 vs 1.18±1.6). Casi el 50% de cada grupo presentó RGE. El tiempo de vaciamiento gástrico (media (SD) y mediana) fueron comparables (p=0.70) en grupo cisaprida y grupo placebo (58.1 (32.2min) 48.8min) vs. (53.8 (34.6min) 43.4min).	Cisaprida no disminuye la incidencia de intolerancia al alimento, el reflujo gastro-esofágico y no mejora el vaciamiento gástrico en neonatos pre-término normales. Jadad 3.

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Enriquez A. (82)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	<32 semanas de edad gestacional.	Desde el inicio del estudio hasta 1 semana después de la tolerancia al alimento (profiláctico): Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/6hr ó Placebo	Evaluación desde inicio estudio y hasta tolerancia al alimento por investigador: Intolerancia alimento= cualquiera de: Alto residuo gástrico: aspirado gástrico c/6hr, si >30% de la última toma; incremento perímetro abdominal: medido cada 12hr, aumento >1.5cm entre mediciones; vómito, regurgitación ó aspirado de material biliar Tolerancia al alimento= 150ml/kg/día durante 24hr. Electrocardiograma. PFH.	34 pacientes (18 grupo cisaprida, 16 grupo placebo).	No diferencia significativa en el tiempo necesario para alcanzar la tolerancia al alimento entre los dos grupos (mediana 9.5 días vs. 10 días). Menor incidencia de alto residuo gástrico (p=0.04) y regurgitación en el grupo cisaprida (p=0.02). El número de episodios con alto residuo gástrico fué también menor de manera significativa (p=0.01) en el grupo con cisaprida. No se encontraron efectos adversos.	El uso de cisaprida de rutina en pacientes pre-término no puede ser recomendado para disminuir el tiempo en establecer alimentación enteral. Su uso se puede justificar para estasis gástrica o regurgitación clínicamente significativa. Jadad 4.
McClure R. (83)	Aleatorizado, doble ciego, crossover	29-34 semanas de edad gestacional. RGE (clínico) o pobre tolerancia al alimento (volumen de aspirado gástrico de al menos el 50% de la ingesta enteral en 24 hr).	14 días tratamiento: 7 días con cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/8hr. Continuando con: 7 días de placebo.	Vaciamiento gástrico (por USG). Tiempo total tránsito gastro-intestinal = tiempo medido del marcador rojo carmín a través del tracto gastro-intestinal desde el momento de administrado hasta encontrado en las heces. Tiempo medio de vaciamiento gástrico (definido como el tiempo requerido en disminuir un 50% el máximo cambio visto durante el llenado gástrico, el área seccional a través del antro).	10 pacientes.	Tiempo medio de vaciamiento gástrico significativamente mayor durante el tratamiento con cisaprida que durante placebo; la mediana de las diferencias (95% de intervalo de confianza) fue 19.2 (11, 30 minutos, p=0.008). Tiempo total de vaciamiento gástrico mayor con cisaprida, pero la diferencia no significativa. La mediana de las diferencias fue 11(-18, 52 horas, p=0.1).	Cisaprida retrasa el vaciamiento gástrico y puede retrasar el tiempo total de vaciamiento gástrico en recién nacidos pre-término. Su uso para promover la motilidad intestinal no puede ser recomendado en este grupo. Jadad 4.
Pezzati M. (84)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Edad gestacional <34 semanas. Diagnóstico clínico de pobre tolerancia al alimento (definido como volumen de aspirado gástrico de al menos el 50% de la ingesta enteral en 24hr).	7 días tratamiento: Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/8hr ó Placebo	Evaluación: tiempo 0 = día inicio tratamiento, tiempo 1 = después de 3 días de tratamiento, tiempo 2 = después de 7 días de tratamiento con medición por USG de: Diámetro seccional a través del píloro. Grosor muscular. Longitud del canal pilórico. Además medición: Volumen (media) de aspirado gástrico total diario.	32 pacientes (16 grupo cisaprida, 16 grupo placebo).	En el tiempo "0", no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, con respecto al diámetro pilórico, grosor muscular y longitud del canal pilórico. En el tiempo 1 y 2 tanto el diámetro pilórico como el grosor muscular mayores con cisaprida que con placebo. La longitud del canal pilórico significativamente mayor con cisaprida que con placebo en el tiempo 2. Se encontró durante el tratamiento con cisaprida mayor volumen de aspirado gástrico.	Cisaprida afecta de manera significativa las mediciones del píloro y causa un mayor volumen total de aspirado gástrico diario. Su uso para intolerancia al alimento en recién nacidos pre-término no puede ser recomendado. Jadad 4.
Costalos C. (85)	Aleatorizado, ciego, controlado con placebo, cruzado.	Edad gestacional < 32 semanas. Peso al nacer < 1500gr. Recibiendo al menos 75ml/kg/día de la alimentación por vía oral. Intolerancia alimentaria: volumen de aspirado gástrico total de al menos la mitad de la ingesta de la toma durante 24 hr. y/o incremento del perímetro abdominal de más de 2 cm.	1 semana: Cisaprida 0.1mg/kg/dosis c/8hr ó Placebo Continuando 1 semana: Tratamiento alterno.	Vaciamiento gástrico (por USG): área de sección a través del antro gástrico, antes, durante (cada 10 minutos hasta completar 30 minutos) y posterior (intervalo cada 15 minutos hasta completar 2hr) a ingesta alimento; tiempo medio vaciamiento gástrico. Efectos adversos. Electrocardiograma.	20 pacientes.	La cisaprida significativamente acorta tanto el tiempo de vaciamiento gástrico como el intervalo QTc (p<0.05) comparado con placebo. Todos los pacientes completaron el estudio sin ningún efecto adverso aparente.	La administración de bajas dosis de cisaprida mejora de manera significativa el vaciamiento gástrico cin incrementar el intervalo QTc. Jadad 4.

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Kohl M. (86)	Ensayo clínico aleatorizado, ciego, controlado con placebo.	Edad gestacional <32 semanas. Profilaxis tolerancia enteral.	Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/6hr ó Placebo	Volúmen aspirado gástrico. Electrocardiograma. Medicion intervalo QTc. Frecuencia de movimiento intestinal al día. Ganancia de peso. Niveles séricos cisaprida.	59 pacientes pretermino (29 grupo cisaprida, 30 grupo placebo).	En el grupo con cisaprida un paciente retirado por contracciones atriales prematuras, desapareciendo a las 48 hr. suspendida cisaprida. No hubo beneficio de la cisaprida para tolerancia alimentación enteral. Ganancia ponderal no afectada. No efectos en la frecuencia de las evacuaciones. Prolongación intervalo QTc significativa, con cisaprida, aunque no mayor de 0.45ms. No correlación entre niveles séricos cisaprida e intervalo QTc prolongado y alteración ritmo cardiaco.	Los recién nacidos prematuros, pueden no beneficiarse del uso de rutina de la cisaprida para mejorar la alimentación enteral, y parecen ser más vulnerables a sus efectos adversos. Jadad 4.
Orenstein S. (87)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Bebés. Esofagitis en histología.	Grupo cisaprida: Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/6hr + Placebo ó Grupo cimetidina: Cimetidina 10mg/kg/dosis c/6hr + Placebo ó Grupo ambos: Cisaprida 0.2mg/kg/dosis c/6hr + Cimetidina 10 mg/kg/dosis c/6hr ó Grupo ninguno: Placebo doble.	Evaluación cada 2 meses por 6 meses y posteriormente a los 12 meses: Síntomas (cuestionario de RGE). Biopsia (altura de las papilas, grosor del epitelio basal)	100 pacientes	Cisaprida (cisaprida o ambos) como "bien" o "mejor" en el 86% vs. "igual" o "peor". Vómito: mejoría en general de los síntomas de reflujo no se acompañó de mejoría significativa en frecuencia del vómito o volumen. Llanto: Aunque la mayoría mejoraron o permanecieron igual respecto a la duración diaria del llanto, algunos, excepto en cisaprida, mas llanto diario. Biopsia: grosor del epitelio basal más frecuente mejorara (65%), independientemente del grupo, que la longitud de la papila (45%), p<0.2. Epitelio basal mejoró en mayor número con cimetidina (78%) que con cisaprida o ningún tratamiento (62%) sin significancia estadística.	El régimen terapéutico que incluye cisaprida tiene más posibilidades de producir mejoría clínica a los 2 meses de tratamiento que uno sin cisaprida, aunque la correlación sintomática e histológica no está definida. Jadad 3.

Cuadro 4. Artículos Domperidona

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. de Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Pritchard DS. (88)	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados controlados.	Ensayos clínicos aleatorizados controlados. Tratamiento con domperidona oral comparada con placebo o tratamiento no quirúrgico (otros fármacos, medidas dietéticas o de posición) RGE (clínico).	Estudios utilizando domperidona vía oral por al menos una semana. Estudios que reportaban al menos uno de los resultados primarios.	Resultados primarios: Síntomas ó cambio en síntomas RGE (regurgitación, llanto, irritabilidad, vómito) evaluado por el investigador o por los padres. Efectos adversos. Cualquier complicación clínica del RGE. Cambio en el peso.	4 ensayos clínicos. 176 pacientes.	Se identificaron 4 ensayos clínicos, 2 ensayos clínicos (los más antiguos) mostraron cierto beneficio con domperidona en síntomas clínicos RGE en niños mayores, los cuales eran los resultados primarios medidos. En el ensayo clínico por Clara, un resultado bueno o excelente en 93% con domperidona vs. 33% grupo control. (p<0.05). En el ensayo realizado por De Loore, 75% con domperidona ya no presentaban vómito, vs. 43% grupo metoclopramida, y 7% del grupo placebo. El ensayo realizado por Corrao no dio resultados detallados de los resultados primarios del efecto de domperidona en síntomas sino simplemente reportó "curado", "mejorado", o "sin cambios". El resultado secundario respecto a pHmetría del No. de episodios de reflujo disminuyó con domperidona.	De la limitada evidencia disponible, no existe evidencia de la eficacia del tratamiento para RGE con domperidona en niños pequeños. Dada la naturaleza generalmente benigna de la condición, el amplio uso de medicamentos no autorizados para el RGE no está justificado.
Bines J. (89)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	5 meses a 12 años Reflujo gastro-esofágico diagnosticado por pHmetría esofágica de 24hr (un episodio de pH<4 mayor de 4 minutos). Sin respuesta a tratamiento no-farmacológico estándar. Criterios de exclusión: Lesión de un órgano específico que pudiera contribuir a los síntomas, enfermedad que pudiera interferir con la evaluación o medicamentos (incluyendo betanecol, metoclopramida, bloqueadores H2, anti-eméticos, espasmo-líticos, anticolinérgicos, neurolépticos o tranquilizantes).	4 semanas: Domperidona 0.6mg/kg/dosis c/8hr ó Placebo	Inicial: Electrocardiograma Durante el estudio: Por los padres, diario de síntomas, evaluando tiempo, frecuencia y severidad de los síntomas. Inicial y a las 4 semanas: Ganancia ponderal: -Z score para peso -Z score para talla pHmetría esofágica: -Episodios totales de reflujo -Episodio de reflujo con mayor duración -Porcentaje de tiempo con pH<4 -Aclaramiento ácido Gamagrafía vaciamiento gástrico Búsqueda de mareo y reacción extrapiramidal.	17 pacientes (8 grupo domperidona, 9 grupo placebo).	La terapia con domperidona fué efectiva solo en la reducción del número total de episodios de reflujo en el período de 2 hr post-prandial (p<0.01). Sin embargo, esto no resultó en mejoría de los síntomas o mejoría significativa de ninguna otra de las mediciones de reflujo gastro-esofágico o vaciamiento esofágico. Se documentó diarrea leve auto-limitada en 6 pacientes (4 grupo domperidona, 2 grupo placebo).	Domperidona es tolerada en la mayoría de los lactantes y niños con RGE. La terapia por 4 semanas fue poco efectiva en mejoría objetiva del RGE pero no mejoró los síntomas. Se necesitan estudios con mayor duración de tiempo para tener respuesta a la pregunta si la domperidona pudiera ser benéfica para pacientes con RGE cuando administrada por más de 4 semanas. Jadad 3.

Cuadro 5. Artículos Betanecol

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. de Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Euler A. (90)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado.	3 meses a 13 años Síntomas de reflujo gastro-esofágico	Posicionamiento Betanecol 2.9 mg/m ² en un volumen de agua glucosada de 80% del volumen inicial dado (300ml/1.73m ²) durante pHmetría esofágica (dosis única) y durante manometría esofágica (dosis única). Continuando 6 semanas: Betanecol 8.7mg/m ² /día divida en tres dosis, administrada cada 8hr. ó Placebo Posteriormente 6 semanas: Tratamiento alternativo para cada grupo.	Evaluación inicial: pHmetría esofágica por 2 horas con dosis indicada betanecol al finalizar primera hora de estudio. Manometría esofágica por 2 horas con dosis indicada betanecol al finalizar la primer hora de estudio. SEGD Evaluación a las 3 y 6 semanas de cada fase de tratamiento: Récord por los padres de síntomas presentados (dolor o vómito). Ganancia de peso.	45 pacientes	Un paciente en la fase de tratamiento con betanecol presentó mareo y cefalea. En el resto no se documentó evento adverso. 15 paciente se les administro de manera inicial betanecol, 13 de ellos mejoraron sintomáticamente y ganaron peso. Cuando se les administró placebo 11 de estos 13 pacientes volvieron a presentar síntomas y dejaron de ganar peso. Los 15 pacientes restantes inicialmente recibieron placebo. 11 continuaron con síntomas y fracasaron en la ganancia de peso adecuada. Posteriormente al administrar betanecol 12 de este grupo mejoraron síntomas y ganaron peso. Durante la pHmetría esofágica diferencia significativa en el número de episodios de RGE entre la hora previa y la hora posterior al betanecol (p<0.001). La duración de los episodios también fue menor después de la administración de betanecol. (p<0.001).	El betanecol debe ser considerado para pacientes en edad pediátrica sin respuesta a la terapia médica convencional. Jadad 4.

Cuadro 6. Artículos Cinitaprida

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. de Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Monés J, Espinós JC, Carrió I. (91)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Edad 56.3 ± 10 años, con RGE y esofagitis demostrada por dos de los siguientes métodos: endoscopia, anatomía patológica y/o pHmetría	Grupo 1: Placebo y Metoclopramida 20mg dosis única v.o ó: Grupo 2: Placebo y Cinitaprida 2mg dosis única v.o.	Estudios isotópicos de vaciamiento gástrico (2 estudios) evaluando: Tiempo medio de vaciado gástrico	16 pacientes (8 grupo 1: placebo vs. Metoclopramida, 8 grupo 2: placebo vs. Cinitaprida).	Porcentaje de isótopo permanecía en estómago: 80.8±17% a los 45 minutos, 63.3 ± 10% a los 75 minutos y 48.8± 19 a los 105 minutos, con tiempo medio de vaciado gástrico de 103.4 ± 6 minutos. Diferencias significativas en el tiempo ½ con respecto al grupo control de 10 individuos sanos, pues el vaciado fue mas lento en pacientes con esofagitis (103.4 minutos frente a 85.3 minutos; p<0.01). En el estudio posterior a doble ciego, cinitaprida aceleró el vaciado gástrico de sólidos con diferencias significativas al comparar con placebo (84 minutos vs. 104 minutos, p<0.05). Metoclopramida con tendencia a acelerar el vaciamiento gástrico aunque sin diferencia significativa.	El vaciado gástrico de sólidos está retardado en los pacientes con esofagitis por reflujo y este hecho puede jugar un papel en la patogenia de dicha enfermedad. Así mismo, cinitaprida acelera el vaciado gástrico en estos pacientes por lo que este fármaco puede ser útil en el tratamiento de la esofagitis por reflujo. Jadad 4.
Gallego J, Fambuena J, Martínez J. (92)	Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo	Pacientes > 18 años. Pacientes con trastornos de la evacuación gástrica y del hábito intestinal. Pacientes con manifestaciones predominantes: estreñimiento (menos de una deposición al día) ó diarrea (mas de 2 deposiciones al día).	2 semanas: Cinitaprida 1mg c/8hr ó Metoclopramida 10mg c/8hr ó Placebo	Evaluación al inicio, 7 y 14 días de tratamiento: Síntomas secundarios efectos adversos Consistencia deposiciones Evolución síntomas dispépticos	103 pacientes (34 grupo cinitaprida, 31 grupo metoclopramida, 38 grupo placebo).	Cinitaprida significativamente más eficaz que metoclopramida para normalizar el No. de deposiciones en pacientes constipados (p= 0.036 y p= 0.008), la consistencia de las deposiciones (p=0.006 y p=0.051), curar o mejorar la distensión epigástrica post-prandial (p=0.037) y el dolor abdominal (p=0.002). Cinitaprida consiguió la mejoría o desaparición de síntomas dispépticos en un 56% a 82%. La eficacia en el control de los trastornos del tránsito gastro-intestinal, según los investigadores: 64% cinitaprida, 28% metoclopramida (p=0.004), 39% placebo (p=0.031). Según los pacientes: 55% cinitaprida, 25% metoclopramida (p=0.014), 39% placebo. El 44% de los pacientes con cinitaprida, el 51% con metoclopramida y el 26% con placebo presentaron algún efecto adverso sugerido, diferencia significativa entre metoclopramida y placebo (p=0.031). La tolerancia según los investigadores: 82% cinitaprida, 64% metoclopramida y 94% placebo (placebo vs. metoclopramida, p=0.001) y según los pacientes: 72% cinitaprida, 51% metoclopramida y 89% placebo (placebo vs. metoclopramida, p=0.001).	Cinitaprida es más eficaz que metoclopramida para el tratamiento de pacientes con trastornos del tránsito gastro-intestinal que se presenten con constipación, distensión o plenitud epigástrica post-prandial y dolor abdominal como síntomas dominantes, presenta un menor número de efectos adversos y es mejor tolerada. Por ello, cinitaprida debe ser considerada como fármaco de primera elección en pacientes con trastornos del tránsito gastrointestinal que se presenten con dichos síntomas. Jadad 3.

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Fernández C, Rodríguez D, Pereira S. (93)	Estudio abierto no aleatorizado	Pacientes (edad media 37.6 ± 2.4 años, rango 18-64 años) Síntomas dispépticos. Exclusión patología orgánica	4 semanas: Cinitaprida 1mg c/8hr 15 minutos antes de las comidas.	Evaluación inicial, a las 2 semanas y al finalizar el tratamiento: Síntomas evaluados escala 0= ausencia de síntomas, 1= leve, 2= moderado, 3= síntomas intensos. Número deposiciones semanales Efectos adversos.	30 pacientes.	Mejoría significativa sobre el dolor y la distensión abdominal (p<0.001) y el estreñimiento (p<0.001). El fármaco fue bien tolerado a las dosis utilizadas y no se observaron efectos secundarios que obligaran a suspender el tratamiento.	Cinitaprida útil en síndrome dispéptico: dolor/ distensión abdominal, saciedad precoz, flatulencia/ meteorismo y en estreñimiento.
Grande-Posa L, Lacima-Vidal G, Pérez-Campos A. (94)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado.	Edad >18 años (26-61 años) Síntomas de reflujo gastroesofágico (pirosis, regurgitación y/o disfagia) Enfermedad por reflujo demostrada por esofagoscopia (esofagitis erosiva grado II y III) confirmado por estudio histopatológico.	Cinitaprida 2mg I.V. ó Placebo I.V. a las 9:30 y 13:30 horas.	Manometría EEI pHmetría esofágica por 2 periodos post-prandiales de 3 horas de monitorización cada uno.	14 pacientes, edad media 47 años (límites 26-61 años).	Cinitaprida reduce el tiempo de exposición de la mucosa al ácido (44.2 frente a 32.7%, p<0.05), y la duración de episodios de reflujo de mayor duración (12.3 frente a 8.9 minutos, p<0.05), así como el No. total de episodios de reflujo y el No. de episodios de duración > 5 minutos (17.6 frente a 13.6 y 6.5 frente a 4.0, respectivamente p<0.05 y p<0.1).	Cinitaprida podría ser un fármaco efectivo en el tratamiento de la enfermedad por reflujo, aunque ello debería confirmarse en posteriores ensayos clínicos. Jadad 3.
Herrerías JM, García-Montes MJ. (95)	Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego.	Pacientes con dispepsia no ulcerosa diagnosticada clínicamente y estreñimiento funcional primario (2 deposiciones o menos a la semana)	4 semanas: Cinitaprida 1mg c/8hr v.o. Ó Cinitaprida 1mg c/8h + Metilcelulosa 1gr c/8hr.	Evaluación: Número de deposiciones Incremento o decremento a lo largo de la duración del estudio. Síntomas dispepsia (pirosis, dolor abdominal, flatulencia, náuseas, distensión abdominal, eructos, plenitud precoz).	70 pacientes, completado por 68 pacientes. (34 grupo cinitaprida, edad 41.2 ± 13.9; 34 grupo cinitaprida + metilcelulosa, edad 43.1 ± 13.1).	Ambos aumentaron significativamente el No. absoluto de deposiciones por semana (p=0.0001). La mediana del No. absoluto de deposiciones por semana mayor con cinitaprida + metilcelulosa. En el grupo tratado sólo con cinitaprida no se producían incrementos significativos, ulteriores a la segunda semana de tratamiento, pero con cinitaprida + metilcelulosa persistían hasta la tercera semana. En el análisis intergrupos, cinitaprida + metilcelulosa aumento significativo en el incremento del No. de deposiciones a la cuarta semana de tratamiento (p=0.03), con diferencias tendentes a la significación en las semanas segunda (p=0.09) y tercera (p=0.07). En ambos grupos la sintomatología de cortejo asociada a la dispepsia no ulcerosa mejoró o desapareció entre un 42.1% y 96%, según los síntomas con cinitaprida y entre un 66.7% y 100% con cinitaprida + metilcelulosa. La combinación cinitaprida + metilcelulosa más eficaz significativamente que cinitaprida aislada para eliminar o mejorar el dolor abdominal (p=0.004) y las náuseas (p=0.003), asociadas a dispepsia no ulcerosa con estreñimiento funcional primario. No se registro efecto adverso ni abandono terapéutico.	Tanto cinitaprida como la combinación de cinitaprida + metilcelulosa producen aumentos significativos en el No. de deposiciones en pacientes afectos de dispepsia no ulcerosa con estreñimiento funcional primario y son eficaces para eliminar o mejorar la sintomatología. No obstante, la adición de metilcelulosa a la cinitaprida aumenta la eficacia del mismo tanto en incremento del No. de deposiciones para normalizar el tránsito intestinal. Cinitaprida + metilcelulosa debe ser el tratamiento de elección en dispepsia no ulcerosa. Jadad 3.

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. de Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Hinojosa J, Primo J, Molés J, Fernández J. (96)	Estudio abierto	Pacientes con dispepsia no ulcerosa con estreñimiento asociado	30 días: Cinitaprida 1mg c/8hr v.o. 15 minutos antes de las comidas.	Encuesta clínica sobre síntomas sugestivos alteración tránsito intestinal con escala 0= sin problemas, 1= leve, 2= moderado, 3= severo. Evaluación actividad: "buena"= mejoría general, "nula"= sin cambios, "mala"= empeoramiento general. Evaluación tolerancia: "muy buena"= ningún efecto secundario, "buena"= algún efecto de intensidad leve, "mala"= muchos efectos o de intensidad severa. Efectos adversos.	30 pacientes, edad 44.9 ± 14.6 años	La cinitaprida bajo la forma de sobres ha proporcionado resultados positivos en el tratamiento de los pacientes dispépticos con estreñimiento crónico idiopático asociado (75% de buena respuesta global). Cinitaprida produjo un aumento significativo en el número de deposiciones mejorando su consistencia. Los efectos secundarios registrados se consideraron de intensidad leve (distensión abdominal y meteorismo) y cedieron de forma espontánea en 9 pacientes controlados.	Cinitaprida, bajo la forma de sobres, es una alternativa válida para el tratamiento del síndrome dispéptico con estreñimiento crónico asociado, demostrando una buena tolerancia por parte de los pacientes.
Surós A, Adell F, De Nova V. (97)	Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, versus metoclopramida o placebo.	RGE (clínico).	14 días: Cinitaprida 1mg c/8hr v.o. ó: Metoclopramida 10mg c/8hr v.o ó Placebo	Síntomas RGE. Síntomas efectos adversos.	239 pacientes (79 grupo cinitaprida, edad 41.8 ± 13.1; 79 grupo metoclopramida, edad 43.1± 14.0; 81 grupo placebo, edad 43.1± 14.6)	Cinitaprida significativamente mas eficaz que metoclopramida para curar o mejorar los vómitos en pacientes con RGE (p=0.031) y para curar o mejorar la pesadez post-prandial, pirosis, náuseas, regurgitación, dolor retro-esternal, y dolor epigástrico, con resultados tendentes a la significación estadística. Cinitaprida consiguió la mejoría o desaparición de los síntomas en un 73% a 91%. Los porcentajes de eficacia en el control de los síntomas de RGE, según los investigadores: 64.1% para cinitaprida, 52.7% para metoclopramida y 49.4% para placebo (p=0.062) y según los pacientes: 62.8% para cinitaprida, 55.4% para metoclopramida y 54.4% para placebo. El 58.2% con cinitaprida, 62% con metoclopramida y 60% con placebo presentaron algún efecto adverso sugerido, con diferencias significativas entre cinitaprida y metoclopramida para aparición de más de 4 efectos adversos en el mismo paciente (p=0.002). La tolerancia según los investigadores: 89.7% para cinitaprida, 82.9% para metoclopramida y 80% para placebo (cinitaprida vs. placebo, p= 0.088) y según los pacientes: 78.2% para cinitaprida, 79% para metoclopramida y 78.8% para placebo. Cuatro pacientes (5.8%) tratados con cinitaprida, 10 (14.5%) con metoclopramida y 3 (3.7%) tratados con placebo abandonaron el tratamiento (metoclopramida vs. placebo, p=0.03).	Este estudio demuestra que cinitaprida fué más eficaz que metoclopramida para el tratamiento de pacientes con RGE que se presente con vómitos, pesadez post-prandial, pirosis, náuseas, regurgitación y dolor epigástrico como síntomas dominantes, que presenta un menor número de efectos adversos y que es mejor tolerada. Por ello cinitaprida debe ser considerada como fármaco de primera elección en pacientes con RGE mediado patogénicamente por trastornos motores del tracto digestivo superior que se presenten con dichos síntomas. Jadad 3.

Autor	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Variables de desenlace	No. de Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Mora F, Añon R, Licerias V. (98)	Estudio prospectivo y cruzado.	Diagnóstico dispepsia funcional (subtipos dismotilidad y/o reflujo).	4 semanas: Metoclopramida 10mg c/8hr v.o. 15 a 30 min antes de las principales comidas ó: Cinitaprida 1mg c/8hr v.o. 15 a 30 min antes de las principales comidas. Posterior a 2 semanas (periodo de blanqueo): Tratamiento alterno	Sintomatología (plenitud epigástrica post-prandial, flatulencia, epigastralgia, pirosis, regurgitaciones, náuseas, vómitos, anorexia y número de deposiciones a la semana). Escala graduación: 0= no sintomatología; 1= intensidad leve y frecuencia baja (1-3 días/sem); 2= intensidad moderada frecuencia media (4-5 días/sem); 3= intensidad grave y frecuencia alta (todos los días de la semana).	20 pacientes (edad media 47 años, límites 31-65 años).	Metoclopramida y cinitaprida produjo mejoría significativa de la intensidad/ gravedad de la plenitud epigástrica post-prandial, flatulencia, epigastralgia, pirosis, regurgitaciones activas y anorexia. Metoclopramida más eficaz para mejorar los vómitos. El número de deposiciones/ semana se incrementó de forma significativa con cinitaprida. La eficacia de ambos fármacos según la valoración global subjetiva y objetiva, es similar con resultados buenos del 60-65% para metoclopramida y del 55-60% para cinitaprida. Ningún paciente refirió efectos adversos, solo 3 pacientes (15%) con metoclopramida y 2 (10%) con cinitaprida refirió alguno de los efectos adversos sugeridos. Ambos fármacos incrementaron los niveles de prolactina, pero con valores medios dentro de la normalidad, excepto en 2 del grupo con metoclopramida y en 1 con cinitaprida presentaron valores ligeramente por encima del límite superior de la normalidad.	En conclusión, los resultados sugieren que tanto la metoclopramida como la cinitaprida son una posibilidad terapéutica eficaz en la dispepsia funcional tipo dismotilidad y/o reflujo, siendo la eficacia muy similar con ambos fármacos. Jadad 2.
Kazuo J, Furusho Y, López-Martínez A. (99)	Estudio clínico y multicéntrico, abierto, no aleatorizado.	Edad >20 años Diagnóstico reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable.	4 semanas: Cinitaprida 1mg c/8hr v.o	Evaluación síntomas (por el médico): "alivio completo" = ausencia total de síntomas, "alivio considerable" = marcada reducción síntomas, "alivio moderado" = mejoría con persistencia síntomas, "sin cambios" = sin mejoría, "empeoramiento" = incremento de los síntomas. Síntomas (por el paciente): "franca mejoría" = disminución evidente en todos los síntomas, "mejoría considerable" = resolución parcial de los síntomas, "sin mejoría" = sin cambios en la intensidad o curso de los síntomas, "empeoramiento" = aumento en intensidad o manifestación de otro síntoma.	7320 pacientes	En la evaluación global del alivio de los síntomas realizada por el paciente se observó franca mejoría en 72.58% de ellos, mejoría considerable en 26.55%, sin mejoría en 0.84% y empeoramiento en 0.03%. La evaluación por el médico mostró alivio completo en 62.35% de los casos, alivio considerable en 34.27%, alivio moderado en 2.92%, sin cambios en los síntomas en 0.42% y empeoramiento en 0.05%. Los episodios adversos no graves ocurrieron en 2.9% de los pacientes; los mas frecuentes fueron cefalea (en 27 pacientes), diarrea (en 20 pacientes), náusea (en 11 pacientes), somnolencia (en 9 pacientes), mareo (en 9 pacientes), flatulencia (en 9 pacientes), dolor abdominal (en 9 pacientes) y meteorismo (en 4 pacientes). La diarrea fue en los pacientes con enfermedad por RGE (13 pacientes) y dispepsia (7 pacientes).	El uso de cinitaprida es eficaz y bien tolerado para el tratamiento de pacientes adultos con RGE, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable.

Cuadro 7. CARACTERÍSTICAS ESTUDIOS EXCLUIDOS

ESTUDIO	RAZÓN PARA LA EXCLUSIÓN
Cassinello Ogea C. 2005.(57)	Evaluación en pacientes posterior a intubación.
Pons G. 1990. (43)	No ensayo clínico aleatorizado.
Bruns R. 2002. (44)	No ensayo clínico aleatorizado.
Hyams JS. 1986. (45)	No ensayo clínico aleatorizado
Hyman PE. 1985. (49)	Evaluación metoclopramida dosis única administración intravenosa y betanecol subcutáneo
Hyman PE. 1988. (50)	Evaluación metoclopramida administración intravenosa.
Kearns GL. 1988. (46)	No controlado ni aleatorizado.
Pons 1993. (53)	Evaluación maniobra administrada solo durante 1 día.
Forbes 1986. (54)	Evaluación maniobra administrada solo durante 1 día.
Henry M. 1994. (60)	Estudio realizado en adultos.
Bravo MCA. 1995. (35)	Estudio abierto.
Lucchini MA. 1986. (51)	Evaluación metoclopramida administración intravenosa
Jordan B. 2006. (55)	Evaluación únicamente llanto (no parámetro primario ni secundario)
Katschinsky M. 2000. (61)	Estudio realizado en adultos.
Castell DO. 1998. (62)	Estudio realizado en adultos.
Heine RG. 1996. (56)	Evaluación salivación en pacientes con retraso psicomotor (no parámetro primario ni secundario)
Langer JC. 1993. (63)	Ensayo clínico de sólo 2 pacientes.
Maddern GJ. 1991. (64)	Estudio realizado en adultos.
Sander J. 2001. (58)	Estudio en pacientes con dispepsia funcional.
Khoshoo V. 2000. (47)	No controlado ni aleatorizado.
Ramírez-Mayans JA. 2000 (36)	Estudio abierto.
Benatar A. 2001. (37)	Estudio abierto.
Dubin A. 2001. (38)	Estudio abierto.
Corvaglia L. 2004. (39)	Estudio abierto.
Ribeiro MA. 2001. (40)	Estudio abierto.
Cools F. 2003. (41)	Estudio abierto.
Semama DS. 2001. (42)	Estudio abierto.
Ariagno R. 2001. (48)	No controlado ni aleatorizado.
Cucchiara S. 1990. (52)	Evaluación cisaprida administrada intravenosa dosis única.
Saye ZN. 1987. (59)	En todos los pacientes se sospechaba reflujo gastro-esofágico y sólo 5 tenían síntomas digestivos y el tratamiento con cisaprida sólo fue administrado durante 16 horas.