



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**DETERMINACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS LEVES,
MODERADOS Y SEVEROS DE CLEBOPRIDA; ASI COMO LA
PRESENCIA DE ALARGAMIENTO DEL QT CORREGIDO, EVALUADO
POR MEDIO DE ELECTROCARDIOGRAMA EN NIÑOS MENORES DE
DOS AÑOS CON ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO
CON UNA DOSIS TERAPÉUTICA DE 15.63 mcg/Kg/día (5 GOTAS POR
KILOGRAMO DE PESO) EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
DRA. IVONNE GUADALUPE MERLOS FERNÁNDEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

**TUTOR DE TESIS:
DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS**



MÉXICO D.F.

MARZO 2011



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.

Determinación de eventos adversos relacionados leves, moderados y severos de Cleboprida; así como la presencia de alargamiento del QT corregido, evaluado por medio de electrocardiograma en niños menores de dos años con enfermedad por reflujo gastroesofágico con una dosis terapéutica de 15.63 mcg/Kg/día (5 gotas por kilogramo de peso) en el Instituto Nacional de Pediatría

**DR. JOSÉ NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS
TUTOR DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos al **Instituto Nacional de Pediatría y en especial a todo el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica** por brindarme la oportunidad de desempeñarme como residente y proporcionarme los conocimientos necesarios para desempeñarme en esa área.

Al **Dr. Jaime Ramírez Mayans y Dra. Ericka Montijo Barrios** quienes me permitieron finalizar la presente tesis.

A mi **madre** por darme la vida y apoyo incondicional.

A **Juan Carlos Martínez Hernández** gracias por su apoyo y amor incondicional para poder cumplir una meta más en mi vida y por estar siempre dándome fuerza para seguir adelante.

Y en especial a la **Secretaría de Relaciones Exteriores de México**, por su apoyo económico ya que sin ellos no hubiera sido posible la culminación de éste sueño.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	21
HIPOTESIS.....	21
METODOLOGÍA.....	21
RESULTADOS.....	34
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
ANEXOS.....	47

RESUMEN

DETERMINACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS LEVES, MODERADOS Y SEVEROS DE CLEBOPRIDA; ASÍ COMO LA PRESENCIA DE ALARGAMIENTO DEL QT CORREGIDO, EVALUADO POR MEDIO DE ELECTROCARDIOGRAMA EN NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE REFLUJO GASTROESOFÁGICO CON UNA DOSIS TERAPÉUTICA DE 15.63 mcg/Kg/día EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Merlos-Fernández Ivonne Guadalupe* Montijo-Barríos Ericka** Ramírez-Mayans Jaime

**Residente del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica*

***Tutor de tesis. Adscrito del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica*

****Profesor titular del curso de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica*

Introducción:

Los procinéticos gastrointestinales benzamidas, en la actualidad continúan siendo ampliamente utilizados para el tratamiento de trastornos de la motilidad, tales como reflujo gastroesofágico, gastroparesia, dispepsia funcional y constipación. La Cleboprida, es una ortopramida con propiedades antidopaminérgicas, actúa bloqueando los receptores D2, produciendo así un incremento en la peristalsis intestinal (efecto procinético). Por lo anterior Cleboprida está indicada en los trastornos de motilidad del tubo digestivo, incluyendo el reflujo gastroesofágico.

El reflujo gastroesofágico continúa siendo un problema frecuente entre pediatras y gastroenterólogos, por lo que un adecuado y seguro tratamiento es fundamental, y el desarrollo de nuevos fármacos abre una expectativa para lograr el control de la enfermedad.

Hipótesis: Cleboprida es segura en el control de los síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños entre 2 y 24 meses de edad con una dosis terapéutica de 15.63 mcg/kg/día en el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivo: Determinar los eventos adversos relacionados de Cleboprida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños entre 2 y 24 meses de edad, con una dosis terapéutica de 15.63 mcg/kg/día (5 gotas por kilogramo de peso) en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Método: Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo. Se estudiaron 112 pacientes de 2 a 24 meses de edad con diagnóstico de reflujo gastroesofágico, atendidos en la consulta del servicio de Gastroenterología y Nutrición. Los pacientes se estudiaron de octubre de 2009 a noviembre 2010. Con una dosis terapéutica de Cleboprida 15.63 mcg/kg/día, se evaluaron los eventos adversos, con la realización de un cuestionario de sintomatología de reflujo y de eventos adversos, pruebas de función renal y hepática, biometría hemática, electrocardiograma y niveles de prolactina. Se repiten al mes, para la búsqueda de dichos eventos.

Resultados: Se estudiaron 112 pacientes, de los cuales 71 se incluyeron en el estudio por cumplir los criterios de inclusión, la media de edad fue de 6 meses. 46.5% masculinos y 53.5 % femeninos, los eventos adversos estudiados fueron irritabilidad con una media de 5 al inicio y 1.9 después de un mes de tratamiento, además, disminución en el tiempo de irritabilidad, sin alteraciones en el patrón diurno de sueño y mejoría de 1 hora en el nocturno, medias de 1.03 y 0.37 respectivamente. No se encontró incremento en los niveles de prolactina ni alteraciones electrocardiográficas; el intervalo QTc se mantuvo dentro de límites normales.

Conclusión: Durante el estudio no se encontraron eventos adversos moderados ni severos, así como no se encontró alargamiento del QT corregido medido por electrocardiograma al usar una dosis terapéutica de Cleboprida de 15.63 mcg/kg/día, solamente se reportó irritabilidad en 3 de 71 pacientes, lo cual se consideró un evento adverso leve, por tanto, Cleboprida es un fármaco seguro para ser usado en el control de los síntomas clínicos de reflujo gastroesofágico en niños de 2 a 24 meses.

Palabras clave: *Reflujo gastroesofágico, Cleboprida, evento adverso.*

ABSTRACT

Introduction: *The gastrointestinal prokinetic benzamide, are currently still widely used to treat motility disorders such as gastroesophageal reflux, gastroparesis, functional dyspepsia and constipation. Clebopride is an ortopramide with antidopaminergic properties, works by blocking D2 receptors, thus producing an increase in intestinal peristalsis (prokinetic effect.) Therefore Clebopride is indicated in disorders of the digestive tract motility, including gastroesophageal reflux. GERD remains a common problem among pediatricians and gastroenterologists, being an appropriate and safe treatment is essential, and the development of new drugs opens an expectation to gain control of the disease.*

Hypothesis: *Clebopride is safe in controlling symptoms in gastroesophageal reflux disease in children between 2 and 24 months of age with a therapeutic dose of 15.63 mcg/kg/day at the National Institute of Pediatrics.*

Objective: *To determine adverse events related to Clebopride in gastroesophageal reflux disease in children between 2 and 24 months of age, with a therapeutic dose of 15.63 mcg/kg/day (5 drops per kilogram of body weight) at the National Institute of Pediatrics.*

Material and Methods: *An experimental, prospective, longitudinal, comparative study. We studied 112 patients from 2 to 24 months of age with a diagnosis of gastroesophageal reflux seen in Gastroenterology and Nutrition Service. Patients were studied from October 2009 to November 2010. With a therapeutic dose of Clebopride 15.63 mcg/kg/day, adverse events were evaluated, by the completion of a questionnaire on reflux symptoms and adverse events, renal function tests and liver function, blood count, electrocardiogram and prolactin levels. These evaluations were repeated one month later to search for such events.*

Results: *We studied 112 patients, of whom 71 were included in the study to meet the criteria for inclusion; the mean age was 6 months. 46.5% were male and 53.5% female. The studied adverse events were irritability with a mean of 5 at the beginning and 1.9 after one month of treatment, also decreased in irritability time, no alterations in the diurnal pattern of sleep and improvement 1 hour in the night, half of 1.03 and 0.37 respectively. Increased levels of prolactin or electrocardiographic abnormalities were not found. The QTc interval remained within normal limits.*

Conclusion: *During the study there were no moderate or severe adverse events and found no QTc lengthening measured by electrocardiogram using a therapeutic dose of Clebopride of 15.63 mcg/kg/day, irritability was reported in only 3 of 71 patients, which is considered a mild adverse event, therefore, Clebopride is a safe drug for use in controlling the clinical symptoms of gastroesophageal reflux in children 2 to 24 months.*

Keywords: *gastroesophageal reflux, Clebopride, adverse event.*

I. INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE) en niños es un problema de salud importante. Se ha descrito en niños menores de 6 meses una frecuencia del 67%, la cual disminuye hacia los 9 meses hasta un 21%.¹

Los procinéticos gastrointestinales benzamidas, en la actualidad continúan siendo ampliamente utilizados para el tratamiento de trastornos de la motilidad, tales como reflujo gastroesofágico, gastroparesia, dispepsia funcional y constipación.¹

El reflujo del contenido gástrico al esófago se presenta en todos los individuos de forma normal, sin embargo, gracias al efecto neutralizante de la saliva y a los mecanismos de depuración esofágica los síntomas atribuibles a éste derivan del equilibrio entre los mecanismos anti barrera. A pesar de ello, la enfermedad por reflujo gastroesofágico es uno de los padecimientos más frecuentes en la práctica médica.

El diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico es clínico, los estudios de gabinete son de ayuda para búsqueda de complicaciones.

La Cleboprida es una ortopramida con propiedades antidopaminérgicas, incrementa el efecto dopaminérgico, bloqueando los receptores D2, produciendo un incremento en la perístasis intestinal (efecto procinético).²

El tratamiento habla de usar agentes procinéticos, sin embargo hasta ahora no existe un medicamento que proporcione una eficacia adecuada, con una seguridad completa. Se ha descrito que Cleboprida es eficaz con mínimos eventos adversos, por lo que sería una herramienta terapéutica segura en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

HISTORIA PROCINÉTICOS

La primer benzamida utilizada para el reflujo gastroesofágico fue la Metoclopramida, que mejoraba la motilidad intestinal alta, en 1964. En 1970, se pensó en la teoría dopaminérgica y no fue sino hasta principios de 1980, que se explicó la acción procinética gastrointestinal de la Metoclopramida y la Cleboprida, las 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. La dopamina, es un precursor de la noradrenalina y además, siendo un agonista de los receptores dopaminérgicos, también podía estimular los α - y β -

adrenorreceptores. Los antagonistas sintéticos de los receptores dopaminérgicos disponibles a finales de los años setentas eran solo moderadamente específicos para receptores de la dopamina, y tenían afinidad por receptores 5-HT y/o α -adrenorreceptores. Esta falta de especificidad tanto por la dopamina como por sus antagonistas es la responsable de mucha de la confusión causada por varias observaciones y discusiones en pro y en contra de la implicación de los receptores dopaminérgicos en la modulación de la motilidad del tracto gastrointestinal. La mayoría de los científicos expertos en el campo, no creen que el antagonismo de los receptores dopaminérgicos sea el modo de acción de las benzamidas procinéticas.¹⁻⁴

Las benzamidas de primera generación como la Metoclopramida, Bromoprida, Cinitaprida 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.³⁻⁷

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. Se han encontrado receptores 5-HT₄ del músculo liso en el colon humano aislado, causando inhibición de movimientos espontáneos y relajación a través de un mecanismo independiente de acetilcolina. Se ha encontrado contracciones amplificadas por benzamidas, en respuesta a neurotransmisores exógenos, especialmente a acetilcolina e histamina, en diferentes tejidos.²⁻⁷

CLEBOPRIDA

La Cleboprida es una ortopramida con propiedades antidopaminérgicas, que incrementa el efecto dopaminérgico, sustituyendo una amina del sitio de la cadena por un N-sustituto del núcleo de piperidina. Actúa bloqueando los receptores D2, produciendo un incremento en la peristalsis intestinal (efecto procinético).²

Su farmacocinética por vía oral es: se absorbe rápidamente, las dosis plasmáticas máximas se obtienen entre 1 y 2 horas, se metaboliza en el hígado originando el N-

desbencil-cleboprida. Los **eventos adversos** observados más comúnmente son somnolencia o sedación, puede haber efectos extrapiramidales y en algunos casos se ha asociado a incremento de la prolactina y galactorrea.²

La Cleboprida, actúa principalmente estimulando la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico, se ha comprobado su capacidad para incrementar el tono del esfínter esofágico inferior y este efecto se correlaciona con la reducción del número y duración de episodios de regurgitación ácida en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.²⁻⁸

Se ha establecido un sinergismo entre los mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos para explicar la potencia de la Cleboprida, y su eficacia en enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).⁸⁻¹² En general la tolerancia de Cleboprida se ha evaluado como buena; se han descrito reacciones adversas cuando las dosis administradas han sido superiores al rango terapéutico habitual, lo cual se puede explicar por la existencia de un estrecho margen entre las dosis terapéuticas y la dosis tóxica. En el centro de fármaco vigilancia del sistema de salud en España durante el periodo de enero de 1990 a junio de 1997 se notificaron 123 reacciones adversas, de las cuales la más frecuente fue irritabilidad, seguida por somnolencia, y en todos los casos las reacciones fueron consideradas menores. En ninguno de los pacientes se menciona alteración del ritmo cardíaco, ni efectos en el electrocardiograma, ya que el mecanismo de acción de Cleboprida es antidopaminérgico a diferencia de la Cisaprida, que favorece la liberación de acetilcolina, lo que produce un retraso en la conducción del músculo cardíaco. Y estos efectos no se han observado en los procinéticos con efecto dopaminérgico.²⁻¹²

Los efectos secundarios más comúnmente referidos en niños, si se sobrepasa la dosis recomendada, pueden originar reacciones extrapiramidales con espasmos musculares de cara, cuello o de la lengua. Se ha descrito la aparición de metahemoglobinemia en el recién nacido, así como somnolencia y sedación. En tratamientos prolongados se ha observado hiperprolactinemia, tensión mamaria, galactorrea, amenorrea, ginecomastia y/o impotencia.⁵⁻⁷

La utilidad de Cleboprida ha sido demostrada en pacientes con el uso de quimioterapia (cisplatino entre otros) como un buen antiemético, comparándose en un inicio contra placebo, y posteriormente contra Metoclopramida. En todos los casos se observó superioridad con el uso de la Cleboprida. No se apreciaron reacciones adversas de tipo neurológico (discinéticas o distónicas).⁹⁻¹⁰

Otra de las recomendaciones que se tienen para el uso de Cleboprida es en dispepsia secundaria a vaciamiento gástrico prolongado. En todos los casos Cleboprida ha demostrado mejoría en los síntomas de los pacientes. Los efectos adversos que se presentaron en los grupos de estudio para dispepsia fueron mareos, fatiga, sequedad del tracto respiratorio y somnolencia. En ningún artículo se ha reportado efecto adverso serio.¹²

En la literatura se encuentran publicados alrededor de 4 artículos de estudios de Cleboprida en niños: El primer reporte fue en 1979, siendo objetivo de este estudio fue suprimir molestias de quimioterapia o radioterapia en niños. En este estudio se incluyeron 21 niños, que sufrían vómitos producidos por cistostáticos, de edad entre 7 meses y 13 años, 12 hombres y 9 mujeres. La solución pediátrica de Cleboprida fue de 1 mg/ml y las dosis por kilogramo de peso resultaron equivalentes a 0.02 mg/kg de peso al día. La duración del control del tratamiento con Cleboprida corresponde a 7 días consecutivos. Los vómitos desaparecieron en 17 de los 21 casos tratados (80.95 %). Los eventos adversos reportados fueron ligera sedación en 5 de 21 niños, que desapareció al segundo día de tratamiento en 4 de ellos y 1 persistió hasta el final de la medicación. Los resultados globales de tolerancia, en opinión del médico investigador, fueron: buena tolerancia en los 21 casos tratados.¹⁰

Otro de los estudios de Cleboprida en niños fue para determinar su efecto antiemético en niños con vómito causados por enfermedades infecciosas. En el estudio se incluyeron 20 pacientes, 8 hombres y 12 mujeres, de edades entre 5 meses y 9 años. Los criterios de exclusión fueron enfermos con insuficiencia cardíaca, hepática o renal y enfermos que estén siendo tratados con psicofármacos. La eficacia como antiemético fue de 80% y el fármaco redujo el número de veces que despertaban los niños en la noche. La tolerancia en general fue buena en el 90% de los casos y el evento adverso que reportan fue diarrea en 2 pacientes.¹¹

La mayoría de los estudios en niños han estudiado la eficacia de Cleboprida en vómitos del niño. Las edades varían entre 15 días y 19 años. La eficacia como antiemetizante se calcula del 87% entre el 1° y 2° día de tratamiento y la eficacia en los síntomas dispépticos es de 85.75%. La tolerancia fue buena en el 90% de los casos. Los investigadores reportan somnolencia ligera durante el día. Las dosis que se han utilizado

en los estudios clínicos van de 10 microgramos/kg/día a 20 microgramos/kg/día^{8, 10}, en ninguno de los estudios se reporta intoxicación por medicamento. Tomando en cuenta este intervalo de dosis, el laboratorio que comercializa la sal para niños decidió manejar la posología por gotas, con una dosis ponderal de 15.63 mcg/kg/día, ya que se recomiendan 5 gotas por kilo de peso.

El uso de Cleboprida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico solo ha sido abordado en pacientes adultos, sin embargo se cree que puede ser útil también en la población pediátrica.⁵⁻¹²

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. No se debe utilizar en pacientes con cardiopatía congénita que implique alteraciones del ritmo, QT prolongado congénito, 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.¹³⁻¹⁷

La eficacia de la Cisaprida en niños con reflujo gastroesofágico se ha demostrado en al menos seis ensayos clínicos controlados en niños menores de 2 años de edad. Las conclusiones generales (aunque los resultados fueron heterogéneos) a partir de estos estudios son que la Cisaprida mejoró significativamente la exposición ácida esofágica (monitorizada por pHmetría esofágica) cuando se comparaba con placebo. Los síntomas clínicos (como la frecuencia y volumen de los episodios de vómito), particularmente en niños que regurgitaban después de cada alimento, o más de 6 veces al día, tenían una moderada mejoría. El grado de beneficio comparado con placebo fue variable. En un reporte, la completa resolución del vómito se observó en menos del 20% de los lactantes,

pero en otro estudio no se detectó beneficio.¹⁸⁻²⁵

Aunque nunca se ha autorizado el uso de Cisaprida en niños menores de 12 años 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 cardíaca 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 2000.²⁵⁻³⁰

METOCLOPRAMIDA

Agente colinérgico que estimula a 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.³¹⁻³³

Presenta mayor selectividad sobre los receptores D2, con lo que se restringe la actividad del centro del vómito y deben ser usadas como antieméticos y antinauseosos cuando su causa es de origen central, sin embargo entre sus indicaciones figuran también los trastornos funcionales de la motilidad intestinal, aunque su acción como agonistas de los receptores 5-HT4 es poco potente. Las reacciones adversas que limitan el uso de éste fármaco son debido a los efectos sobre el sistema nervioso central (ansiedad, depresión, nerviosismo, reacciones extrapiramidales e hiperprolactinemia). **No se recomienda su uso en menores de un año por los efectos extra-piramidales.**³⁴⁻³⁷

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, ya que estimula la actividad antropilórica. También se ha observado disminución de los eventos de reflujo postprandiales. Y se reportan efectos extra-piramidales similares a los de Metoclopramida en menores de un año.^{38, 39}

La experiencia en niños con el tratamiento con Domperidona es muy limitada. Dos ensayos clínicos que incluyeron un total de 107 pacientes concluyeron que las gotas de Domperidona o los supositorios, fueron más efectivos que el placebo o la Metoclopramida en el control de las náuseas, vómito y regurgitación. Otros 2 estudios no encontraron mejoría en estos síntomas después de 4 y 8 semanas de tratamiento.³⁸⁻³⁹

BETANECOL

Un estudio cruzado de Betanecol, incluyendo 30 pacientes sugirió que el tratamiento activo se asoció con una disminución en la frecuencia del vómito. Otro estudio que comparaba Betanecol con antiácidos no encontró diferencia significativa en la respuesta clínica o en la exposición esofágica ácida.⁴⁰

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 presinápticos, Cinitaprida daría lugar a un aumento de la síntesis y liberación de serotonina, resultando en mayor actividad serotoninérgica.⁴¹⁻⁵¹ En la tabla 1 se pueden observar las diferencias básicas de estos agentes.

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

Metoclopramida	-	-	-	++
Cleboprida	-	-	-	+++
Cisaprida	+	-	+++	+
Cinitaprida	+++	-	++	+++

Se realizó una búsqueda de ensayos controlados aleatorizados que evaluaban el tratamiento oral con Cisaprida, Metoclopramida, Domperidona, Betanecol, Cinitaprida y Cleboprida en niños (para el caso de Cinitaprida en adultos) con reflujo gastroesofágico.

El tratamiento con procinéticos precede por lo general a investigaciones fisiológicas de reflujo gastroesofágico y está dirigido fundamentalmente a mejorar los síntomas y evitar complicaciones de reflujo gastroesofágico.⁵⁻⁵¹

Se encontraron 17 artículos publicados para el caso de Cisaprida, de éstos 2 son revisiones sistemáticas y 14 ensayos clínicos.¹⁴⁻³⁰

Las revisiones sistemáticas, una realizada por Dalby-Paine¹⁴ en 2003 quién incluye 10 ensayos clínicos con 415 niños, y una publicada por Maclennan¹⁵ revisada por Cochrane en 2006, donde se incluyen 9 ensayos clínicos con 335 participantes. Ambas están de acuerdo con que no se encuentra beneficio clínicamente importante de la Cisaprida en niños con ERGE, pero si encuentran diferencia significativa en las medias del índice de reflujo. Sin embargo dado que éste índice y las manifestaciones clínicas no se encuentran relacionadas, no se determina la importancia de éste hallazgo.

En la revisión de Dalby-Payne¹⁴ no hubo diferencia significativa en eventos adversos reportados (6 ensayos clínicos) Riesgo Relativo (RR) 1.16 Intervalo de confianza (IC) 95% (0.95-1.41), Maclennan¹⁵ al describir los eventos adversos tampoco reporta diferencia significativa Razón de Momios (OR) 1.80 IC 95% (0.87-3.70), de los 4 ensayos clínicos utilizados la mayoría reporta como evento a la diarrea. Solo se reporta un ensayo clínico para valorar Qtc el cual no menciona ninguna diferencia significativa en el valor del

mismo.

De los ensayos clínicos encontrados¹⁶⁻³⁰, en 6¹⁶⁻²² no se incluyen en las revisiones sistemáticas antes mencionadas, ya que se realizaron en pacientes pretérmino 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. En 3 buscaron efectos tóxicos determinado el Qtc por electrocardiograma, el resto no lo estudia. Costalos²⁸ reporta que la Cisaprida disminuye el intervalo Qtc comparado con placebo con una $p < 0.05$. Kohl²⁹ encuentra una prolongación en el intervalo Qtc significativa en los pacientes tratados con Cisaprida aunque no mayor de 0.045 milisegundos (ms), así mismo menciona que no hubo relación entre los niveles séricos de Cisaprida y la prolongación del intervalo Qtc. Enríquez²⁵ no encuentra alteración electrocardiográfica en ninguno de sus pacientes. Para Metoclopramida se encontraron: una revisión sistemática y 7 ensayos clínicos los cuales están incluidos en dicha revisión.³¹⁻³⁷

Craig³¹ reporta en su revisión sistemática (niños menores de 2 años) que Metoclopramida puede reducir los síntomas diarios así como mejorar el índice de reflujo. Utiliza para los síntomas diarios diferencia de medias estandarizada (valor -0.73 IC 95% -1.16 a -0.30) y para el índice de reflujo utiliza diferencia de medias ponderada (valor -2.80 IC 95% -5.58 a -0.01). De los ensayos clínicos solo 5 reportan eventos adversos, los demás no lo mencionan. Metoclopramida aumento los eventos adversos sin ser estadísticamente significativo, los eventos adversos que se reportaron fueron irritabilidad, somnolencia, nerviosismo. Leung³⁷ en 1984 reportó un efecto tóxico con una crisis oculógira aguda.

Domperidona, se encontraron 1 revisión sistemática³⁸ y 1 ensayo clínico³⁹. Pritchard³⁸ en el 2005 publica una revisión sistemática utilizando 4 ensayos clínicos con 176 pacientes, concluye que existe una limitada evidencia clínica, y que por lo tanto no se pueden dar resultados que demuestren la eficacia de Domperidona en el tratamiento de ERGE. Uno de los ensayos clínicos reporta como evento adverso diarrea leve y el resto no reporta eventos adversos. No se mencionan efectos tóxicos.³⁹

Betanecol, solo se encuentra publicado un ensayo clínico por Euler⁴⁰ en 1980, doble ciego cruzado, que incluyó 45 pacientes con RGE, 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 primer semana de administración. No se estudió toxicidad.⁴⁰

De Cinitaprida los estudios realizados son en adultos dentro de los que se tienen: 9 ensayos clínicos, ⁴³⁻⁵¹ Kazúo⁵¹ reporta un estudio multicéntrico abierto no aleatorizado, con 7,320 pacientes mayores de 20 años, los resultados son: 881 pacientes con reflujo gastroesofágico (RGE), dispepsia 531, intestino irritable 1260. En la evaluación de los síntomas clínicos dichos por el paciente se reportó 72.58% con franca mejoría, mejoría considerable en 26.55% y sin mejoría 0.84%, empeoramiento 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 cambio en los síntomas en 0.42% y empeoramiento en 0.05%.

Los episodios adversos no graves ocurrieron en 2.9% de los pacientes (cefalea, diarrea, náusea, somnolencia, mareo, flatulencia, dolor abdominal, meteorismo, dispepsia). No se reportan efectos tóxicos. Concluye que Cinitaprida es eficaz y bien tolerada para el tratamiento de pacientes con ERGE, dispepsia funcional y síntomas de intestino irritable.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN NIÑOS

El reflujo del contenido gástrico al esófago se presenta en todos los individuos en forma normal, sin embargo gracias al efecto neutralizante de la saliva y a los mecanismos de depuración esofágica los síntomas atribuibles a éste derivan del equilibrio entre los mecanismos anti-barrera. A pesar de ello, la enfermedad por reflujo gastroesofágico es uno de los padecimientos más frecuentes en la práctica médica. Encuestas realizadas en población abierta han demostrado que al menos 4 al 7% de individuos aparentemente sanos sufren pirosis de manera cotidiana y que hasta 44% la padecen al menos una vez por mes.⁵²⁻⁵³ Se ha calculado que un 15 a 20% de la población adulta en Estados Unidos tienen síntomas de reflujo gastroesofágico y un 8.4% presentan enfermedad por reflujo gastroesofágico y el 6.9% presentan ERGE plus lo cual significa que tienen además de la enfermedad por reflujo un problema de motilidad esofágica.⁵⁴

En niños de 6 meses de edad, el reflujo se presenta con una frecuencia del 67%, la cual disminuye a los 9 meses hasta un 21%.⁵⁵ Vandenplas⁵³ refiere que la frecuencia de reflujo en niños en población no seleccionada es del 10%.

En nuestra experiencia en términos generales un 30% de los niños regurgitan en el primer año de la vida y de estos un 40% tienen un estudio de determinación del pH intraesofágico de 24 horas anormal, compatible con ERGE.⁵⁶

La manifestación clínica más importante de RGE es la regurgitación. En algunos otros casos la irritabilidad nocturna puede ser la manifestación predominante.

El diagnóstico de RGE es principalmente clínico, la gran mayoría de los procedimientos para el diagnóstico del mismo están indicados para conocer si se trata de un reflujo patológico primario o secundario.⁵⁷⁻⁵⁹

Regurgitación: Se define como el regreso del contenido gástrico hacia el esófago y la boca “sin esfuerzo alguno”, es decir no hay contracción del diafragma o, dicho de otra manera es el regreso involuntario hacia la boca de comida o secreciones previamente deglutidas.^{58,59}

Vómito: Es la expulsión del contenido gástrico por la boca, con esfuerzo por contracción del diafragma. En la práctica diaria esto se confunde o malinterpreta con frecuencia con regurgitación excesiva o, por otro lado hay quién confunde regurgitación con vómito. En general se acepta que la mayoría de las veces un vómito abundante y frecuente obliga a pensar en una patología diferente de ERGE.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico: Es el paso involuntario del contenido gástrico hacia el esófago.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico fisiológico: Es el que se presenta de forma normal en todo ser humano. La mayoría de las veces es asintomático y en otras puede cursar con regurgitación. Los valores de la determinación de pH intraesofágico de 24 horas esta dentro de los límites normales.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico patológico: Es aquel que se asocia ya sea a manifestaciones gastrointestinales, intraesofágicas o extraesofágicas, o bien generales o sistémicas. Dentro de éstas últimas sobresalen: la detención del crecimiento, la falla en la ganancia de peso, alteraciones en la conducta alimentaria (rechazo, dificultad en la alimentación) alteraciones en el patrón del sueño, irritabilidad, neumopatía crónica, y dentro de las alteraciones esofágicas (esofagitis, estenosis), sangrado oculto o hematemesis, episodios de ahogamiento (muerte súbita, y síndrome de Sandifer). La determinación de pH intraesofágico de 24 horas es anormal, ya sea usando los criterios de Vandenplas y/o Boyle.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico primario: Se define como una falla o una deficiencia primaria

de la motilidad gastrointestinal, que trae como consecuencia el paso involuntario hacia el esófago.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico secundario: Es aquel que se presenta como consecuencia de un proceso metabólico, infeccioso, por alergia a alimentos, alteraciones neurológicas, o por malformaciones congénitas obstructivas del tracto gastrointestinal, dicho en otra forma no presenta alteración de la motilidad primaria del tracto gastrointestinal.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico oculto: Es aquel donde no existen manifestaciones gastrointestinales, pero sí atípicas o extraintestinales, como es el que se observa en niños con irritabilidad, disfonía, laringitis, asma bronquial, o bien, aquél cuyas manifestaciones iniciales mejoran con el tratamiento pero no desaparece.⁵⁸⁻⁷¹

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: Cuando el reflujo causa o contribuye a la inflamación o daño tisular (es decir, esofagitis, apnea obstructiva, hiperactividad bronquial, broncoaspiración o falta de ganancia ponderal).⁵⁸⁻⁷¹

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente con manifestaciones de regurgitación o irritabilidad, la consulta debe iniciarse con una historia clínica y examen físico completo. Las manifestaciones clínicas pueden ser divididas en dos grandes grupos:

a) Manifestaciones típicas, dentro de las que se incluyen regurgitación, irritabilidad, llanto, vómito, dolor retroesternal en niños mayores, alteraciones de la conducta alimentaria (rechazo, dificultad), alteraciones en el patrón de sueño, falla de ganancia de peso, detención del crecimiento.⁷¹⁻⁷⁵

b) Manifestaciones atípicas, como son tos crónica, neumopatía crónica, asma bronquial de difícil control, síndrome de Sandifer, laringoespasma, laringomalacia, apnea, cianosis, episodios de ahogamiento, rumiación, disfonía crónica, y, entre las raras, la enteropatía perdedora de proteínas, sinusitis crónica, otitis media de repetición y otalgia, y las erosiones dentales.⁷⁰⁻⁷⁵

Una vez que se han estudiado las manifestaciones tanto típicas como atípicas es importante determinar si existen señales de alarma dentro de las cuales se incluyen la presencia de: vómito biliar, incremento de la sintomatología a pesar del tratamiento (buscar alteraciones mecánicas o metabólicas), sangrado gastrointestinal:

Hematemesis o hematoquezia o sangrado oculto, vómito incoercible o en proyectil, inicio del cuadro de vómito después de los 6 meses de edad, falla del crecimiento, fiebre, letargia, hepatoesplenomegalia, fontanela abombada, macro o microcefalia, convulsiones, distensión y dolor abdominal importantes, alteraciones genéticas (como Trisomía 21, etc.) y enfermedades crónicas (como hepatopatías, infecciones crónicas etc.)

En caso de presencia de alguna de estas señales,^{59, 60,69} el diagnóstico debe enfocarse a la sintomatología propia del paciente y realizar un diagnóstico diferencial. Si no se encuentran señales de alarma, el diagnóstico debe hacerse de acuerdo a la clínica descrita, y se indica tratamiento, si se encuentra respuesta a tratamiento, éste debe continuarse por lo menos durante 4 a 6 semanas.

En caso de que no se encuentre una respuesta al tratamiento, deberemos retomar el estudio del niño para realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

En el diagnóstico diferencial debe considerarse realizar los siguientes estudios:

Serie esófago gastroduodenal (SEGD): Es útil SOLO para detectar reflujo gastroesofágico secundario a obstrucción, malformación congénita del tracto gastrointestinal o bien hernia hiatal. Puede dar información gruesa sobre la motilidad esofágica, sobre el vaciamiento gástrico o para identificar paso del material de contraste a la vía aérea.⁶⁸⁻⁸⁰

Determinación del pH intraesofágico: Esta prueba se considera el estándar de referencia. Permite la identificación de episodios de reflujo gastroesofágico y nos permite establecer la diferencia entre reflujo fisiológico y patológico de acuerdo con la clasificación que se utilice para éste último (Boyle, Vandenplas, Boix-Ochoa) Tabla 2. El estudio debe realizarse por un período de 24 horas, considerando que la presentación del RGE patológico es generalmente por la noche (40%). La sensibilidad de éste estudio para el diagnóstico de reflujo patológico es de 88% y la especificidad del 98%.⁸⁰⁻⁸³

Tabla N° 2.- Criterios diagnósticos de Boyle para reflujo gastroesofágico patológico

Reflujo / hora	> 1.5 episodios / hora
Índice de reflujo	> 6 % % de tiempo con pH menor de 4
Aclaración esofágico	> 4 minutos
Episodio más largo	> 20 minutos
Número de episodios mayores de 5 minutos	> 0.3 episodios / hora
% de episodios mayores de 5 minutos	> 12 %
ERGE = 2 o más criterios anormales	

Otros estudios que pueden ser de utilidad en el diagnóstico de ERGE y complicaciones del mismo son:

Endoscopia:

Detecta la presencia de esofagitis en grado diverso así como la presencia de hernia hiatal NO diagnostica la presencia de reflujo sino las complicaciones o consecuencias del mismo.⁸⁴⁻⁸⁷

Manometría esofágica:

Estudio principalmente de utilidad en enfermedades que afectan la motilidad tales como acalasia o colagenopatías. No hace diagnóstico de reflujo gastroesofágico sino que detecta alteraciones motoras secundarias. Permite conocer la localización exacta del EEI, su presión y la presencia de ondas terciarias. En el diagnóstico de RGE se ha descrito una sensibilidad del 58% y una especificidad del 84%.⁸⁸⁻⁸⁹

Medicina Nuclear:

Este tipo de estudio que consiste en un gammagrama de vaciamiento gástrico es de utilidad para el diagnóstico de retardo en el vaciamiento gástrico asociado a reflujo gastroesofágico y permite también registrar eventos de broncoaspiración. Es seguro, ya que el medio de contraste que se utiliza y la radiación es escasa que no causa efectos

tóxicos o eventos adversos. Se menciona que en los pacientes con reflujo gastroesofágico se encuentra un retardo del vaciamiento en gástrico hasta en 30-60%. Por el tiempo que dura el estudio no es posible hacer la diferencia entre episodios de reflujo fisiológico o patológico. Se menciona que tiene una sensibilidad del 61% y una especificidad del 95% en el diagnóstico de RGE.^{76,77} De acuerdo a los estudios que se reportan en niños menores de 2 años, el tiempo medio de vaciamiento gástrico normal, utilizando fórmula infantil va de 87 ± 29 minutos.^{77,78} En un estudio realizado en el INP en 80 niños de 1 a 6 meses de edad se obtuvieron los siguientes valores: la media de vaciamiento gástrico por gammagrama fue de 63.4 ± 42.8 minutos, en tanto que para ultrasonido fue de 60.2 ± 35.8 minutos.⁸⁹

Ultrasonido:

Es una alternativa útil para el diagnóstico de vaciamiento gástrico, de fácil acceso, de menor costo que la medicina nuclear, requiere ser practicado por personal con experiencia. En un trabajo realizado por el servicio de Gastroenterología y Nutrición del INP se demostró la utilidad del ultrasonido gástrico para medir vaciamiento gástrico pero no es de utilidad para hacer el diagnóstico diferencial de RGE fisiológico vrs. Patológico.⁸⁹

Impedanciometría:

La impedanciometría intraluminal multicanal es una nueva técnica para diagnosticar reflujo gastroesofágico y se basa en cambios de impedancia eléctrica entre 2 segmentos tiene la ventaja de ser independiente del pH intraesofágico por lo que puede detectar reflujo ácido y no ácido, puede precisar la dirección anterógrada o retrógrada del bolo alimenticio, puede determinar la eficiencia del aclaramiento esofágico y la función motora del esófago es capaz de detectar muchos eventos de reflujo que no son detectados con la determinación de 24 hrs del pH intraesofágico, sin embargo ambos estudios no se excluyen sino que se complementan. En la actualidad es motivo de mayores estudios para ver su verdadera utilidad.⁹⁰⁻⁹⁴

TRATAMIENTO:

Tratamiento médico:

1. Antiácidos, antagonistas H₂, Inhibidores de la bomba de protones, procinéticos

gastrointestinales

2. Quirúrgico

La Inhibición de la secreción de acidez gástrica se logra mediante: ⁹⁵⁻¹⁰⁰ Antagonistas H2 (Ranitidina)

Dosis recomendada: 5-10mg/kg/día, dividida en 2 dosis

- a) Inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol, Omeprazol magnésico dispersable, Esomeprazol, Pantoprazol, Lanzoprazol, Tanatoprazol, Rabeprazol).

Omeprazol, Omeprazol magnesico dispersable y Esomeprazol a dosis de 0.5 a 1.5 mg/Kg/día 1 sola dosis. Administrada 20 minutos antes del primer alimento.

La motilidad gastrointestinal puede regularse mediante medicamentos procinéticos de los cuales ya se habló previamente.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico requiere de vigilancia estrecha durante su evolución, los estudios actuales, se han encargado de realizar instrumentos no invasivos para evaluar la evolución y progresión del mismo. Tanto la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) como la European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) recomiendan usar los síntomas clínicos para realizar el diagnóstico al inicio, así mismo recomiendan dar el seguimiento de los pacientes con reflujo sin complicaciones mediante la pregunta de la sintomatología.^{85,86} Los cuestionarios de síntomas para RGE en adultos se han desarrollado desde hace muchos años, sin embargo en pacientes pediátricos esto ha tenido menos atención, antes del 2005, la única herramienta que existía para evaluar la evolución de la enfermedad por reflujo en niños era el Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire (I-GERQ), éste cuestionario se creó para obtener la información clínica basal, como una herramienta diagnóstica, se validó en niños de 1 a 14 meses, con diagnóstico de reflujo realizado mediante medición de pH gástrico y biopsias esofágicas. Sin embargo es muy largo, y no se puede utilizar para valorar la respuesta al tratamiento. Por lo que se realiza un estudio por Kleinman y colaboradores, multicéntrico, realizado por 185 trabajadores de salud en 278 niños menores de 18 meses con ERGE, el estudio se realizó de Noviembre de 2002 a febrero de 2003 en 16 centros de 7 países. Asimismo cada pregunta utilizada se tradujo a los siguientes idiomas: francés, alemán, italiano, polaco, portugués, español, inglés, sueco, finlandés. Para la validación cultural, se realizaron pilotos los cuales se aplicaron en una pequeña muestra, para determinar la

comprensibilidad, relevancia y aceptabilidad del reactivo. A la versión final se le dio el nombre de I-GERQ-R, que consta de 12 reactivos, de los cuales 3 hablan de la frecuencia, cantidad y molestia que causa el reflujo, 2 acerca de la alimentación, 3 del llanto y la irritabilidad, 2 acerca del cambio de coloración o cianosis y 2 de síntomas de dolor esofágico. Éste cuestionario fue diseñado para usarse tanto en estudios clínicos, como en la práctica. El algoritmo que resulta es fácilmente interpretable y da un puntaje de 0-42. La sensibilidad y especificidad se realizó mediante curvas de ROC, produciendo una sensibilidad de 0.65 y una especificidad de 1. La validez de constructo se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson, que midió la relación entre los puntajes semanales y los que se reportaban del diario.^{101, 102}

II. OBJETIVO

Determinar los eventos adversos relacionados de Cleboprida en niños entre 2 y 24 meses de edad, con diagnóstico de reflujo gastroesofágico con una dosis terapéutica de 15.63 mcg/kg/día (5 gotas por kilogramo de peso) en el Instituto Nacional de Pediatría.

III. HIPÓTESIS

Cleboprida es segura en el control de los síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños menores de 2 años con una dosis terapéutica de 15.63 mcg/kg/día (5 gotas por kilogramo de peso) en el Instituto Nacional de Pediatría.

IV. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo. Se estudiaron 112 pacientes de 2 a 24 meses de edad con diagnóstico de reflujo gastroesofágico, atendidos en la consulta del servicio de Gastroenterología y Nutrición. Los pacientes se estudiaron de octubre de 2009 a noviembre 2010.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico clínico de reflujo gastroesofágico.

- Pacientes a quienes se otorgue el consentimiento informado por parte de los padres, tutor o representante legal.
- Pacientes masculinos o femeninos con edades entre 2 y 24 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, con alteración electrocardiográfica o cardiopatía.

Pacientes con historia de hipersensibilidad a fármacos relacionados.

Pacientes con deterioro neurológico (con historia clínica de lesión/enfermedad neurológica/ exploración neurológica fuera de la normalidad).

Pacientes con malformaciones o cirugías del sistema gastrointestinal.

Pacientes con alteración en las pruebas de función hepática o renal.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que no acudan a sus citas de seguimiento y/o final o falte toma de muestras para sus pruebas de seguridad.
2. Pacientes que al final del estudio no cuenten con sus dos estudios tanto de pHmetría como de Gammagrafía o electrocardiograma.
3. Pacientes que deseen salir del estudio.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Reflujo gastroesofágico:

Es el paso del contenido de material gástrico hacia el esófago. Su diagnóstico es clínico, para lo que se utilizó el cuestionario I-GERQ-R, que puede usarse también para evolución de los síntomas. (Ver anexo 1 y 2)

Evento Adverso (EA): Cualquier suceso médico no deseado que pueda presentar el sujeto durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.

Reacción Adversa (RA): Una reacción adversa al medicamento es una reacción que es

nociva y no intencionada, y que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica.

Evento Adverso Serio (EAS): Son aquellos eventos adversos o reacciones adversas que: producen la muerte, amenazan la vida,^{*} son invalidantes o incapacitantes, conllevan o prolongan la hospitalización, producen una anomalía congénita / defecto de nacimiento, otros eventos adversos que pongan en peligro al sujeto o requieran de intervención médica para prevenir alguno de los desenlaces anteriores por lo que, a juicio del médico, son interpretados como graves.

También son reacciones adversas graves las anomalías o defectos congénitos y las consecuencias clínicas adversas graves asociadas al uso del medicamento de forma diferente a lo estipulado en la ficha técnica (por ejemplo, administrando dosis más altas de las recomendadas).

(*) El término amenaza la vida se refiere a un acontecimiento en el que el sujeto se encuentra en ese momento en riesgo de muerte; no se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido de mayor gravedad.

Inesperada: Una reacción adversa inesperada es aquella que no aparece contemplada específicamente como presunto evento adverso en la información para prescribir del producto e incluye cualquier reacción adversa cuya naturaleza, severidad o desenlace no coincida con la información disponible del producto.

Intensidad: La intensidad de un EA se otorgará en base a las siguientes definiciones:

- **Leve:** Reacción adversa, generalmente de naturaleza transitoria, que no interfiere con el desarrollo de las actividades normales del sujeto.
- **Moderada:** Reacción adversa que provoca una limitación al desarrollo de las actividades diarias del sujeto, sin llegar a imposibilitarlas.
- **Severa:** Reacción adversa cuyas molestias o dolor insoportable imposibilitan el desarrollo de las actividades normales del sujeto.

Relación de causalidad:

Se clasificará atendiendo a los siguientes niveles:

- **Relacionado:** Existe suficiente información y razones justificadas (p.ej. Secuencia temporal, relación dosis respuesta, farmacología, aparición/desaparición del acontecimiento adverso al reintroducir/retirar el tratamiento) para asumir una relación de causalidad plausible, concebible o probable entre el acontecimiento adverso y la administración del producto.
- **No relacionado:** Existe suficiente información y razones justificadas (p.ej. secuencia temporal, enfermedades concurrentes o administración de otros medicamentos para descartar una relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y la administración del producto.

En situaciones donde la relación de causalidad no es evaluable, el evento adverso será considerado relacionado.

No será necesario otorgar la causalidad cuando el sujeto aleatorizado no ha recibido aún el medicamento en estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio deberán cumplir con los criterios de selección establecidos. El diagnóstico de reflujo gastroesofágico fue mediante clínica, con la aplicación del cuestionario de síntomas I-GERQ-R (Ver anexo 1 y 2). Una vez incluidos, se les realizaron estudios: Cuestionario I-GERQ-R, toma de electrocardiograma, medición de niveles de prolactina, pruebas de función hepática y renal y biometría hemática.

Para seguridad

Para determinar la seguridad del fármaco se decidió monitorear cualquier efecto adverso que pudiera presentarse. Dentro de los efectos severos se encuentra la presencia de alargamiento de QTc, por lo cual la toma de electrocardiograma durante el estudio es de suma importancia para determinar la seguridad. Así mismo se ha considerado como efecto moderado y leve el incremento de los niveles de prolactina, por lo que también se incluyeron en la visita 1 y 3. Dentro de la seguridad del fármaco, dado que su metabolismo es hepático y su excreción renal, consideramos una vigilancia mediante pruebas de laboratorio, también realizadas en visitas 1 y 3.

Para los eventos adversos y toxicidad se realizarán: Cuestionario de síntomas y signos de evento adverso (ver anexo 3), examen físico, examen neurológico, constantes vitales, pruebas de función hepática, biometría hemática, pruebas de función renal, examen general de orina, electrocardiograma, medición del intervalo QT y medición de niveles de prolactina.

CONTROL DE VISITAS

Visita 0

Todos los pacientes que acuden al servicio de Gastroenterología y Nutrición con el diagnóstico de reflujo gastroesofágico, se les aplicaron los criterios de inclusión, y se incluyeron al protocolo de estudio. Así mismo firmaron la carta de consentimiento informado (Ver anexo 4) y se les dio orden de internamiento. Se le realizó en interrogatorio de reflujo gastroesofágico y cuestionario de sintomatología I-GERQ-R en visitas 0, 2, 3.

Durante estas visitas los padres de los pacientes participantes en el estudio fueron informados en relación al protocolo y medicamento del estudio, se aclararon sus dudas y el padre, madre, tutor o representante legal emitió su consentimiento de forma escrita.

Visita 1. Inicio del protocolo

Se evaluaron los criterios de eliminación. Los pacientes se hospitalizaron en el servicio de Gastroenterología y Nutrición y se les tomó:

Electrocardiograma

Exámenes de laboratorio (Hemoglobina, examen general de orina, química sanguínea y determinación de niveles de prolactina)

Se entregó el medicamento de estudio y diario de paciente (Ver anexo 5)

Visita 2 (Día 15 +/- 5) Visita de seguimiento

Se valora la evolución del padecimiento e interrogatorio de reflujo gastroesofágico

Examen físico

Cuestionario de sintomatología I-GERQ-R

Evaluación global de visita 2

Contabilidad del medicamento y entrega del nuevo.

Revisión del diario del paciente

Presencia de eventos adversos

Registro de medicamentos concomitantes

Visita 3 (Día 30 +/-5) Visita de seguimiento

Ingreso al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica y se realizarán los mismos estudios de laboratorio y gabinete que para visita 1.

Evaluación de criterios de eliminación

Interrogatorio de RGE

Examen físico

Cuestionario de sintomatología I-GERQ-R

Toma de electrocardiograma, exámenes de laboratorio (Hemoglobina, examen general de orina, química sanguínea y niveles de prolactina)

Contabilidad del medicamento y se entregará el nuevo

Revisión del diario del paciente

Presencia de eventos adversos y registro de medicamentos concomitantes.

Aleatorización

No aplica, por ser un estudio no comparativo. Al momento de la asignación al tratamiento se realizó la numeración de los tratamientos de manera progresiva y se continuó aunque algún paciente no fuera incluido o fuera una falla de selección. El número de tratamiento asignado consto de 4 cifras, iniciando en el 0001.

Cegado

No aplica

Datos originales

Los diarios de los pacientes, impresiones de los ECG, resultados de laboratorio e historia clínica del paciente se consideraron datos originales, y fueron debidamente identificados

con el nombre del estudio, iniciales y número del paciente.

Las historias clínicas de los pacientes contenían como mínimo el número del protocolo, la fecha de las visitas, el examen físico, las constantes vitales, el resultado de laboratorio, electrocardiograma, medicamentos concomitantes y los eventos adversos.

Condiciones generales del estudio

Durante todo el estudio, los pacientes mantuvieron sus actividades diarias normales de acuerdo con las instrucciones del investigador.

Admisión en el estudio

Un paciente solamente pudo ser incluido en el estudio después de haber sido examinado por el investigador, quien verificó que se cumplieran los criterios de inclusión / exclusión. El investigador certificó que, según su conocimiento, el paciente fuera apto para el estudio. Todos los pacientes que sus padres, tutores o representante legal hayan firmado el consentimiento informado se incluyeron en un registro de selección (indicando las iniciales del paciente y la fecha de la firma del consentimiento informado), en el que se indicó el estado final del paciente (admisión en el estudio, individuo no calificado, etc.).

Criterios de retirada del paciente

Los pacientes pudieron retirarse del estudio en cualquier momento a decisión del investigador o bien a petición de los padres, tutores o representante legal del paciente. La razón para ello debió anotarse claramente en la Forma de Reporte de Caso (FRC).

Los motivos de retiro del estudio son los siguientes: “Eventos Adversos”: si un paciente experimenta un evento adverso que por su gravedad o naturaleza justifican el abandono, independientemente de la relación con el tratamiento del estudio. El cual se anoto en la hoja correspondiente de notificación de Eventos Adversos del FRC especialmente si fueron graves o no.

- “Incumplimiento de criterio de inclusión/exclusión”.
- “Incumplimiento del protocolo”: violación de cualquier procedimiento del protocolo que pudiera poner en peligro la realización del estudio.
- “Incumplimiento de visitas”: categoría para los sujetos que dejan de asistir a las visitas. Se realizó todo lo posible por averiguar su paradero, los motivos de la falta de

asistencia y la salud de estos sujetos.

- “Petición personal de los padres, tutores o representante legal paciente”.
- “Otros”: a requerimiento del investigador o del patrocinador.

Sustitución de los pacientes

El paciente que abandonó el estudio por cualquier motivo no fue sustituido.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

Fármaco de investigación. Sustancia: Cleboprida

Fabricante: Italfarmaco, S.A.

Presentación: Solución, frasco con 90 mL

Dosis: 15.63 mcg/kg/día (5 gotas por kilogramo de peso) Vía de administración: Oral

Condiciones de almacenamiento: Conservarse a temperatura ambiente, no más de 30° C y en lugar seco.

Fármaco comparativo: No aplica

Medicamento concomitante

Los pacientes incluidos en el estudio no deben tomar los siguientes medicamentos: Procinéticos, Antibióticos (Eritromicina), Antiácidos y ningún medicamento para Sistema Nervioso Central.

Los siguientes medicamentos, tienen interacción con el medicamento de estudio y para fines del estudio no deben ser administrados: Fenotiazinas y otros antidopaminérgicos sobre el Sistema Nervioso Central, Digoxina y la Cimetidina; los anticolinérgicos y los analgésicos narcóticos neutralizan su acción en el tracto digestivo. Su administración asociada a alcohol, tranquilizante, hipnótica o narcótica potencia los efectos sedantes.

Cualquier medicamento que se tomo durante el ensayo, excepto el medicamento del estudio, se anotó en la hoja de medicamento concomitante del FRC.

EVALUACIONES DE SEGURIDAD

Especificación de parámetros de seguridad La evaluación de seguridad se baso en los

siguientes parámetros: examen físico, examen neurológico, constantes vitales (presión sanguínea y pulso), análisis de laboratorio clínico (hematología, bioquímica y análisis de orina), niveles de prolactina, ECG de 12 derivaciones y reporte de eventos adversos.

Frecuencia de la toma de pruebas

El examen físico y las constantes vitales se realizaron en las visitas: 0, 1, 2 y 3; los exámenes de laboratorio (hematología, pruebas de funcionamiento hepático y renal, niveles de prolactina y análisis de orina) y ECG de 12 derivaciones se realizaron en la visita 1 y 3. Los eventos adversos se registraron a lo largo del estudio, a partir de la firma del consentimiento informado y hasta el final del estudio.

Historia clínica / examen físico

Se obtuvo el historial médico de los pacientes seleccionados. Sólo se anotaron los datos relevantes y los requeridos en el FRC.

En la visita, 1, 2 y 3 se realizó un examen físico que incluyó una revisión del sistema orgánico (ojos, oídos, nariz y garganta, cardiovascular, respiratorio, musculoesquelético, abdominal, genitourinario, linfático y dermatológico). Se realizó una revisión del estado neurológico del niño y de acuerdo a los hallazgos se catalogó como normal o anormal.

Constantes vitales

El pulso se determinó a nivel radial durante 1 minuto y la presión sanguínea se registró mediante esfigmomanometría manual. La temperatura corporal se determinó en cada visita mediante un termómetro en la región axilar durante 5 minutos.

Electrocardiograma de 12 derivaciones

Las lecturas del ECG lo ejecuto un cardiólogo, a través de la realización de QTc corregido mediante la edad del paciente. El investigador anotó el valor del QTc corregido en la FRC. Y en caso de que alguna anomalía se encontrara en los trazos del ECG, se realizaría un juicio sobre la importancia clínica de la anomalía.

Análisis clínico de laboratorio

Hematología: Hematocrito, hemoglobina, eritrocitos (glóbulos rojos), VCM, HCM, CHCM, leucocitos (glóbulos blancos), recuento sanguíneo diferencial (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos), trombocitos (plaquetas).

Bioquímica: Electrolitos: Sodio, potasio, calcio, cloro, fosfato, BUN y Creatinina. (Pruebas de Función renal)

Enzimas: GOT (AST), GPT (ALT), fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubinas. (Función Hepática)

Hormonales: Niveles de prolactina

Análisis de orina: pH, sangre, leucocitos (glóbulos blancos), proteína, glucosa, urobilinógeno, bilirrubina, cetonas, nitritos y sedimento. (Función Renal)

Las muestras de sangre para bioquímica y hematología, se recogieron en un tubo de separación de suero (SST 3-4 ml) y en tubos de plástico recubiertos de EDTA (1ml), respectivamente. La cantidad de sangre en cada extracción será de 5 ml para ambos tubos. Durante el estudio, se indicó cualquier parámetro de laboratorio que se encontrara fuera del intervalo normal y se anotaron en el FRC un juicio sobre la relevancia clínica de la anomalía.

Eventos Adversos (EA)

Cualquier tema relacionado con EA debe concordar con lo establecido en los procedimientos descritos para la farmacovigilancia de Almirall S.A. de C.V.

El investigador supervisará los EA y tomará las medidas necesarias para asegurar el bienestar del sujeto. Los EA detectados tras preguntas de índole general (p.e ¿Cómo se siente?), los detectados por observación o los descritos espontáneamente por el sujeto son recolectados por el investigador.

Registro de EA

Todos los EA detectados por el investigador durante el periodo definido para la recogida de los EA deberán registrarse en la FRC del sujeto. En caso de que el sujeto no haya presentado ninguno, deberá quedar especificado en el apartado apropiado de la FRC.

Los datos que deben recogerse para cualquier EA son los siguientes: EA (se prefiere el diagnóstico a los signos y síntomas), duración (inicio-fin), intensidad (especificar la máxima intensidad registrada), presencia antes del tratamiento, gravedad, acciones requeridas, desenlace y causalidad.

Aquelos EA no resueltos y que continúen a lo largo de las visitas de seguimiento sólo deben recogerse una vez en el formulario de EA de la FRC.

Seguimiento de los EA

Si una vez concluido el estudio existe algún EA que no ha finalizado, debe seguirse hasta que se produzca un desenlace o hasta que se acuerde entre el Responsable del Ensayo Clínico (REC) y el investigador.

Si una vez finalizado el estudio el investigador detecta algún EA que considere relacionado con el producto, deberá documentarlo y será evaluado para su inclusión en la Base de Datos de Farmacovigilancia del producto.

Los datos de EAS/RAG recolectados tras finalizar el estudio se incluirán en la base de datos de Farmacovigilancia del producto.

Mecanismo de notificación de EA serios/Eventos Adversos graves.

El investigador deberá informar en 24 horas de la presencia de cualquier EAS al Monitor del estudio, independientemente de la relación de causalidad, el tiempo transcurrido desde el inicio del EA hasta que el investigador conoce su existencia.

La información mínima inicial necesaria que debe notificarse para un EAS es el código del ensayo clínico, N° de sujeto, EA y fecha de inicio, fármaco sospechoso, criterio de gravedad, causalidad y nombre del investigador.

A continuación, deberá completarse, firmarse y enviarse vía fax el formato de EAS en un plazo máximo de 24 horas. Este formulario se envía al DM con toda la información disponible hasta el momento. (Ver anexo 6)

El DM recibirá estas notificaciones, las revisará e informará de inmediato al Responsable de Farmacovigilancia de Almirall S.A. De C.V. El personal de Almirall revisará, procesará y evaluará la información disponible y en caso de que cumpla criterios de notificación expedita, se informará a las autoridades regulatorias correspondientes.

Todos los EAS se deben describir en el informe final del estudio. El resto de EA se incluirá en forma tabulada.

Dentro de los eventos adversos se van a considerar: Somnolencia, irritabilidad, contractura muscular, hemoglobina con un reporte de metahemoglobinemia en casos de intoxicación, función hepática, renal y cardíaca (Electrocardiograma) y descartar hiperprolactinemia.

Sobredosificación

Puesto que no existe un antídoto específico para Cleboprida, cualquier sobredosificación debe tratarse de forma sintomática. El lavado gástrico, medicación sintomática y el control de las constantes vitales se realizaron en una unidad de cuidados intensivos hasta la recuperación completa. Las reacciones extrapiramidales se controlan con la administración de antiparkinsonianos, anticolinérgicos ó antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas.

ESTADÍSTICA

Cálculo del tamaño de la muestra.

El cálculo de tamaño de muestra fue estimado en función de la variable primaria, que es la eficacia para el control de flujo esofágico reportado en la literatura (Vandenplas Y, Goyvaerts H, Leven R, et al. Gastroesophageal reflux as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. Pediatrics 1991; 88(5), 834-40. Gustafsson PM, Tibbling L.: 24 hour esophageal two-level pH monitoring in healthy children and adolescents. Scand J Gastroenterol 1988; 23: 91-94. Colletti R; Di Lorenzo C. Overview of pediatric GERD and PPI therapy: J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: S7-11. Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn J. Reflux symptoms in 100 normal infants: Diagnostic validity in the infant gastroesophageal reflux questionnaire Clin Pediatr 1996; 35: 607-14. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, Cadranel S. et al. Current concepts and issues in the management of regurgitation in infants: A reappraisal, management guidelines from a working party. Act Pediatr 1996; 85: 531-534), el cual en promedio reporta un 72% promedio de eficacia. Bajo esta consideración y estableciendo el valor de error tipo I en 5% ($\alpha = 0.05$), y el error tipo II en 20% ($\beta = 0.20$), se estimó un intervalo de confianza con 7% de amplitud, lo cual requirió de 110 pacientes

Análisis estadístico

Las variables demográficas continuas fueron descritas por su media, su desviación estándar. Las variables demográficas discretas fueron descritas por tablas de frecuencia y porcentaje.

Para las variables cualitativas, biometría hemática, examen general de orina, pruebas de

función hepática y electrocardiograma, sus resultados fueron descritos a través de frecuencias y porcentajes. Mientras que para las variables cuantitativas, Qtc, niveles de prolactina, irritabilidad y somnolencia, se describieron con media y desviación estándar. Con objeto de evaluar la homogeneidad de la población de pacientes reclutados, se evaluó a través de una prueba de χ^2 para variables cualitativas y a través de una prueba de t-Student para variables cuantitativas comparando los resultados obtenidos con respecto a la medida basal.

ÉTICA

Este estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones que guían a los médicos en la investigación biomédica en humanos adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki (1964), revisada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong-Kong (1989) y Somerset West (1996), así como en cumplimiento de las directrices ICH-BPC, en pacientes pediátricos (E-11).

Consentimiento informado

Todo paciente que se considero adecuado para su inclusión al estudio, dió su consentimiento informado por escrito antes de iniciar cualquier procedimiento del estudio mediante la firma de la carta de consentimiento informado, como eran niños, el consentimiento lo firmo la madre, el padre, tutor o representante legal y recibió una copia del mismo. Se informo a los padres, madres, tutores o representantes legales del paciente de que eran libres de retirar su consentimiento informado e interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento sin perjuicio alguno.

V. RESULTADOS

Ingresaron 112 pacientes al estudio, de los cuales completaron sus visitas 71 pacientes. Las características de la población se describen en las tablas 3 y 4

Tabla No.3
Descripción de la Población

PARÁMETRO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
EDAD (meses)	6.52	5.18
PESO (gramos)	6627.96	2167.8
TALLA (centímetros)	63.62	8.61

Tabla No.4
Descripción de la Población por Género

GÉNERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MASCULINO	33	46.5
FEMENINO	38	53.5
TOTAL	71	100

2. Para los **datos cualitativos**, tales como: biometría hemática, examen general de orina, pruebas de función hepática y electrocardiograma se determinaron la frecuencia y porcentaje de valores obtenidos en visita 1 y visita 3 (Ver tabla N°5)
3. Para los **datos cuantitativos**, tales como: intervalo QTc, niveles de prolactina, irritabilidad, tiempo de irritabilidad, llanto inconsolable, horas de sueño día, horas de sueño noche, molesto y cianosis; se determinaron media y desviación estándar

de los valores obtenidos en visita 1 y visita 3 (Ver tabla N°6 y gráfico N°1)

Tabla N° 5. Resultados de pruebas de laboratorio y electrocardiograma con el uso de Cleboprida

EFECTO SECUNDARIO		VISITA 1		VISITA 3		X ²	p
		FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%		
BIOMETRÍA HEMÁTICA	N	61	85.9	68	95.8	7.157	0.007
	A	10	14.1	3	4.2		
	NR	0	0	0	0		
EXAMEN GENERAL DE ORINA	N	65	91.5	67	94.4	27.59	0.000
	A	5	7	2	2.8		
	NR	1	1.4	2	2.8		
PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA	N	68	95.8	70	98.6	0.45	0.832
	A	0	0	1	1.4		
	NR	3	4.2	0	0		
ELECTRO-CARDIOGRAMA	N	71	100	71	100	0	0
	A	0	0	0	0		
	NR	0	0	0	0		

N: normal

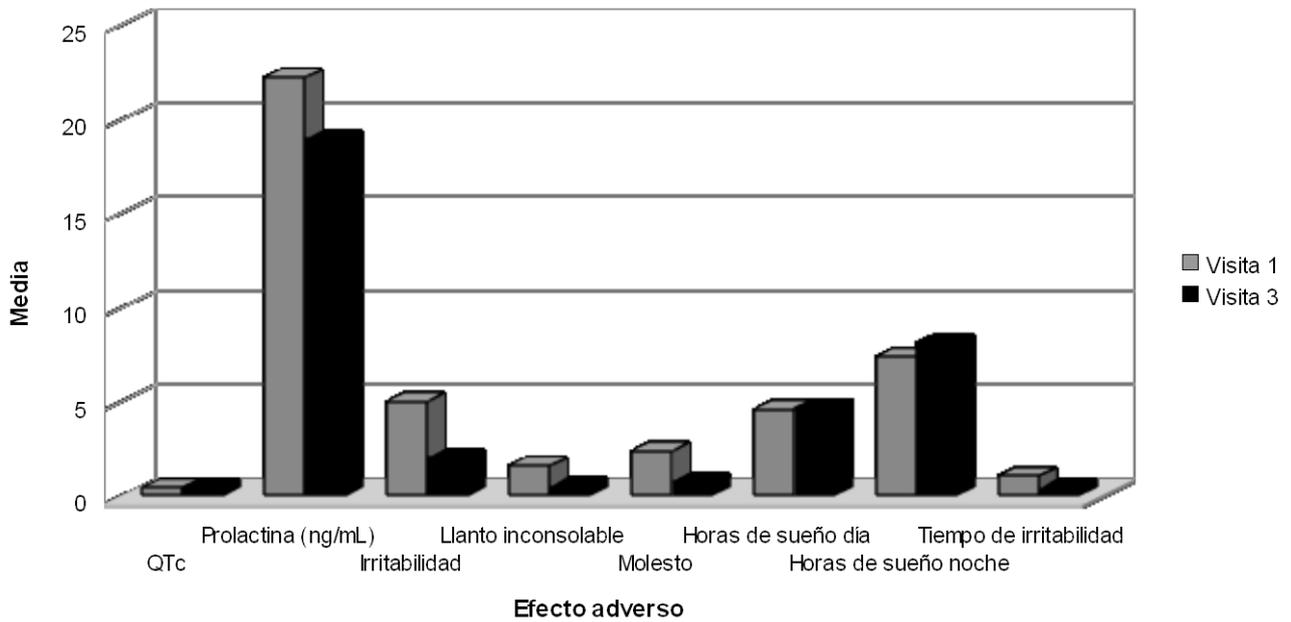
A: anormal

NR: no se realizó

Tabla N° 6. Datos cuantitativos de efectos adversos de Cleboprida

PARÁMETRO A EVALUAR	VISITA 1		VISITA 3		CORRELACIÓN	p
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
QTc	0.405	0.249	0.403	0.164	0.395	0.001
Prolactina (ng/mL)	22.233	16.370	18.926	10.423	0.224	0.064
Irritabilidad	5.000	3.588	1.990	2.754	0.335	0.004
Llanto inconsolable	1.610	1.304	0.480	0.876	0.305	0.010
Molesto	2.370	1.427	0.720	1.149	0.299	0.011
Horas de sueño día	4.590	2.182	4.660	2.049	0.474	0.000
Horas de sueño noche	7.370	1.615	8.140	1.407	0.291	0.014
Tiempo de irritabilidad	1.030	1.082	0.370	0.722	0.133	0.269

Gráfico No. 1
Eventos Adversos relacionados con Cleboprida



VI. DISCUSIÓN

El reflujo gastroesofágico en niños, según lo reportado en la literatura, se presenta con una frecuencia del 67%, en nuestro estudio, se encontró que la media de edad de los 71 pacientes que se incluyeron fue de 6 meses, lo cual concuerda con la literatura, que es la edad más frecuente de presentación.¹

Con respecto a Cleboprida en la literatura se reporta que los eventos adversos más comúnmente observados son somnolencia o sedación, pueden haber efectos extrapiramidales y en algunos casos se ha asociado a incremento de la prolactina y galactorrea.² Dichos eventos adversos se han descrito cuando las dosis administradas han sido superiores al rango terapéutico habitual.⁸⁻¹²

En el presente estudio se evaluaron clínicamente los parámetros de: irritabilidad y somnolencia, encontrando que con respecto al parámetro irritabilidad, que se valoró en una escala del 1 al 10, hay una diferencia estadísticamente significativa, con una p de 0.004, entre la visita 1 y 3; ya que la media al inicio era de 5 y disminuye a 1.9 posterior a un mes de tratamiento. Se evaluó además el tiempo de irritabilidad en 24 horas con el cuestionario I-GERQ-R, donde 0= menos de 10 minutos, 1= 10 minutos a una hora, 2= más de una hora pero menos de tres horas, 3= tres horas ó más; con una p de 0.269 y aunque no es estadísticamente significativa, disminuyó desde 1.03 a 0.37.

Sin embargo, 3 pacientes abandonaron el estudio por indicar su cuidador un aumento importante en la irritabilidad, dicho síntoma desapareció al retirar el medicamento, por lo que se consideró efecto adverso leve.

Se valoró también el llanto inconsolable y lo molesto con el mismo cuestionario, y la escala de medición fue 0=nunca, 1=rara vez, 2= algunas veces, 3= casi siempre y 4= siempre, para ambos parámetros. Encontrando que para llanto inconsolable una media de 1.6 al inicio y 0.65 en visita 3; y para el parámetro molesto una media de 2.37 en visita 1 y 0.72 en visita 3. Ambos parámetros con disminución, lo cual se refleja en la percepción clínica de mejoría por parte de los padres.

Para evaluar somnolencia, se utilizó horas de sueño día y noche. Se observó mejoría del patrón de sueño por la noche con una media de 7.37 para visita 1 y 8.14 para visita 3, con un incremento de aproximadamente 1 hora; mientras que durante el día son similares, medias de 4.59 horas para visita 1 y 4.66 horas para visita 3.

En tratamientos prolongados se ha observado hiperprolactinemia, tensión mamaria, galactorrea, amenorrea, ginecomastia y/o impotencia, de éstos el de aparecimiento más temprano es la hiperprolactinemia en la primeras 2 semanas de tratamiento. Con respecto a los niveles de prolactina al inicio del estudio, una media de 22.54, después de un mes de tratamiento con Cleboprida no encontramos incremento en sus niveles, por el contrario hubo una disminución en la media de visita 3 de 18.93, con una p de 0.064, lo que se podría explicar debido a que los primeros 6 meses de vida aún se tienen niveles maternos de la hormona, los cuales disminuyen progresivamente con la edad. Por lo tanto, no se encontró incremento de dichos niveles en los pacientes estudiados.

En estudios previos, en ninguno de los pacientes se menciona alteración del ritmo cardíaco, ni efectos en el electrocardiograma, ya que el mecanismo de acción de Cleboprida es antidopaminérgico, que favorece la liberación de acetilcolina, y puede ocasionar un retraso en la conducción del músculo cardíaco.²⁻¹² Lo anterior concuerda con lo encontrado en el estudio, ya que de los 71 pacientes incluidos en el estudio, al 100% se les reportó electrocardiograma dentro de límites normales tanto en visita 1 como en visita 3. Además, la media del QTc se mantuvo en 0.4 en ambas mediciones.

Los efectos secundarios más comúnmente referidos en niños, si se sobrepasa la dosis recomendada, pueden originar reacciones extrapiramidales con espasmos musculares de cara, cuello o de la lengua.⁵⁻⁷ Y no se encontró ninguno de éstos en el estudio, al examen físico todos se reportaron normales.

Se ha descrito la aparición de metahemoglobinemia en el recién nacido, así como somnolencia y sedación.⁵⁻⁷ De las 71 biometrías hemáticas realizadas, las biometrías reportadas como anormales se debieron a deficiencia de hierro, los cuales mejoraron al proporcionar tratamiento sustitutivo. No se encontraron datos de metahemoglobinemia ni clínicos ni por laboratorio.

VII. CONCLUSIÓN

Durante el estudio no se encontraron eventos adversos moderados ni severos, así como no se encontro alargamiento del QT corregido medido por electrocardiograma al usar una dosis terapéutica de Cleboprida de 15.63 mcg/kg/día, solamente se reportó irritabilidad en 3 de 71 pacientes, lo cual se consideró un evento adverso leve, por tanto, Cleboprida es un fármaco seguro para ser usado en el control de los síntomas clínicos de reflujo gastroesofágico en niños de 2 a 24 meses.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Orichata M, Sarna S. Contractile mechanisms of action of gastroprokinetic agents: Cisapride, Metoclopramida and Domperidona. *American Journal of Physiology* 1994; 266: G665-G676.
2. Maier I, George Y. Prokinetic therapy for gastroenterological diseases. *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2003;4: 151-159.
3. Briejer MR, Akkermans L, Schuurkes J. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacological Reviews* 1995; 47(4): 631-651.
4. Vandenplas Y, Benatar A, Cools F, Arana A. Efficacy and tolerability of cisapride in children. *Pediatric Drugs* 2001; 3(8): 559-573.
5. Di Mario F, Scalon P, Meggiato T, Del Favero G, Mastropaolo G, Fogar P, Basso D, Naccarato R. La clebopride nelle manifestazioni cliniche da gastrite da reflusso. *Argomenti di Gastroenterologia Clinica* 1991;4: 219-224.
6. Bavestrello-L, Caimi L, Barbera A. A double-blind comparison of clebopride and placebo in dyspepsia secondary to delayed gastric emptying. *Clinical Therapeutics* 1985;7(4):468-73.
7. Angelini G, Castagnini A, Rizzoli R, Fratta Pasini A, Lavarini E, Brocco G, Scuro LA. Treatment of reflux gastritis: double blind comparison between clebopride and domperidona. *Italian Journal of Gastroenterology* 1990;22:24-27.
8. Elorza JM, Capdevila Cirera A. Double-blind parallel comparison of the gastrokinetic effects of clebopride, domperidona, and placebo in human volunteers with gastric stasis induced by glucagon. *Current Therapeutic Research* 1982; 3(S1):S58-S60.
9. Capitan EM, Romero JA. Double blind crossover study comparing clebopride and placebo in the prevention of nausea and vomiting in patients undergoing cancer chemotherapy. *Current Therapeutic Research* 1992; 31(S1), 61-67.
10. Jenner P, Elliot PM, Clow A. Estudio abierto con cleboprida en vómitos post-citostáticos en pediatría. *Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo* 1979;83(S1); 35-45.
11. Elorza JM. Clebopride: en vómitos causados por enfermedades infecciosas en pediatría. *Medizinische Klinik* 1981; 241:23.26.
12. Roberts DJ. Modo de acción del cleboprida como bloqueante selectivo de los receptores dopamínicos periféricos y centrales. *Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo* 1989; (S1):7-42.
13. Vandenplas Y. A Medical Position Statement: The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Current Pediatric Indications for Cisapride. *Journal of Pediatric of Gastroenterology and Nutrition* 2000; 31(5): 480-489.
14. 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. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003; 18: 196-202.

15. Maclennan S, Augood C, Cash-Gibson L, Logan S, Gilbert RE. Tratamiento con cisapride para el reflujo gastroesofágico en niños . *Cochrane Database of systematic reviews* 2010 Apr 14; (4):CD002300
16. Cohen RC. Cisapride in the control of symptoms in infants with gastroesophageal reflux. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Pediatric* 1999; 134: 287-292.
17. Cucchiara S. Cisapride for gastroesophageal reflux and peptic esophagitis. *Archives of Disease Chile*. 1987; 62, 454-457.
18. Greally P. Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastroesophageal reflux. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67: 618-621.
19. Levy J. Does cisapride influence cardiac rhythm? Results of a united states multicenter, double-blind, placebo controlled pediatric study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001; 32: 458-463.
20. Vandenas Y. Cisapride decreases prolonged episodes of reflux in infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1991; 12: 44-47.
21. Scott RB. Cisapride in pediatric gastroesophageal reflux. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1997; 25: 499-506.
22. Van Eygen M, Van Ravensteyn H. Effect of cisapride on excessive regurgitation in infants. *Clinical Therapeutics* 1989; 11(5): 669-677.
23. 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. *Anales Españoles de Pediatría* 1994; 40(1):5-8.
24. Reddy P. A double-blind placebo-controlled study on prophylactic use of cisapride on feed intolerance and gastric emptying in preterm neonates. *Indian Pediatrics* 2000; 37: 837-844.
25. Enriquez A. Randomized controlled trial of cisapride in feed intolerance in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 1998; 79: 110-113.
26. McClure R. Randomized controlled trial of cisapride in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 1999; 80: 174-177.
27. Pezzati M. Randomized controlled trial of the effect of cisapride on the pyloric muscle in preterm infants. *European Journal of Pediatrics* 2001; 160: 572-575.
28. Costalos C. Effect of low dose cisapride on gastric emptying and QTc interval in preterm infants. *Acta Pediátrica* 2000; 89: 1446-1448.
29. Kohl M. Cisapride may improve feeding tolerance of preterm infants: a randomized placebo controlled trial. *Biology of the Neonate* 2005; 88: 270-275.
30. 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 (S2): A20.

31. Craig WR. *Metoclopramida, alimentos espesados y cambios de posición para el reflujo gastroesofágico en niños menores de dos años. The Cochrane Library, 2010 May 12;(5):CD003502.*
32. Bellissant E. *The triangular test to assess the efficacy of metoclopramide in gastroesophageal reflux. Clinical Pharmacology & Therapeutics 1997; 61 (3): 377-384.*
33. Machida H. *Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. Journal of Pediatrics 1988; 112 (3):483-487*
34. Tolia V. *Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. Journal of Pediatrics 1989; 115(1):141-145*
35. Antonson D. *Parallel double-blind study on the efficacy of metoclopramide in treating gastroesophageal reflux in infants. Gastroenterology 1988; 94(5):A9.*
36. Pons G, Duhamel JF, Guillot M, Gouyon JB, Athis P, Richard MO, Rey E, Moran C, Bougle D, Bellissant E, et al. *Dose-response study of metoclopramide in gastroesophageal reflux in infancy. Fundamental & Clinical Pharmacology 1993; 7(3-4): 161-6.*
37. 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.*
38. Pritchard DS. *Should domperidone be used for the treatment of gastroesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. British Journal of Clinical Pharmacology 2005; 59 (6): 725-729.*
39. Bines J. *Efficacy of domperidone in infants and children with gastroesophageal reflux. Journal of Pediatrics of Gastroenterology and Nutrition 1992; 14:40-405.*
40. Euler A. *Use of bethanecol for the treatment of gastroesophageal reflux. Journal of Pediatrics 1980; 96(2): 321-324.*
41. Fernández AG, Roberts DJ. *Cinitaprida. Drugs of the future 1991; 16 (8): 885-892.*
42. Carretero-Colomer M. *Cinitaprida. OFFARM, Farmacia y Sociedad 1990; 44-46.*
43. Monés J, Espinós JC, Carrió I. *Vaciado gástrico en Esofagitis por reflujo. Efecto de la metoclopramide y del cinitapride. Medicina Clínica (Barc) 1989; 93: 331-334.*
44. 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.*
45. Fernández C, Rodríguez D, Pereira S. *Efecto terapéutico de Cinitaprida, bajo la forma de sobres, en los trastornos funcionales digestivo. Estudio abierto no aleatorizado. SEMER 1994; 20(6): 391-395.*
46. 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.*

47. *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.*
48. *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.*
49. *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.*
50. *Mora F, Añon R, Licerias V. Metoclopramida vs. Cinitaprida en el tratamiento de la dispepsia funcional. Anales de Medicina Interna (Madrid) 1993; 10(7):323-326.*
51. *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. Medicina Interna México 2005; 21(1): 3-10.*
52. *Vandenplas Y, Scare-Smith L. Continuous 24 hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1987; 6: 220.*
53. *Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. Pediatrics 1991; 88(4):834-40*
54. *Gustafsson PM, Tibbling L. 24 hour esophageal two-level pH monitoring in healthy children and adolescents. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1988; 23: 91-94*
55. *Colletti R; Di Lorenzo C. Overview of pediatric GERD and PPI therapy. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2003 ; 37: S7-11*
56. *Ramírez Mayans JA, De la Torre Mondragón L, Azuara Fernández H, Cervantes Bustamante R, Corán A, Berchi F, Cortés GG, et al. Consenso Médico quirúrgico para el manejo de niños con reflujo gastroesofágico -Acapulco, México 2002-. Revista de Gastroenterología de México 2003; 68(3): 223–234.*
57. *Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn J. Reflux symptoms in 100 normal infants: Diagnostic validity in the infant gastroesophageal reflux questionnaire Clinical Pediatrics 1996; 35: 607-14*
58. *Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, Cadranet S, Cezard J, Cucchara S, Dupond C, Faure C, Gottrand F, Hassall E, Heymans H, Kneepkens CM, Sandhu BK. Current concepts and issues in the management of regurgitation in infants: A reappraisal, management guidelines from a working party. Acta Paediatrica 1996; 85: 531-4*

- 59.** Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold B, Kato S, Koletzko S, Orenstein S, Rudolph C, Vakal N, Vandenplas Y. A Global, Evidence-Based Consensus on the Definition of Gastroesophageal Reflux Disease in the Pediatric Population. *American Journal of Gastroenterology* 2009; 104:1278-1295.
- 60.** Vandenplas Y, Rudolph C. *Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;49:498-547.
- 61.** Glassman M, George D, Grill B. Gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology Clinics of North America* 1995; 24: 71-97
- 62.** Vandenplas Y, Hegar B. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in infants and children. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000; 15: 593-603
- 63.** Boyle JT. Gastroesophageal reflux in the pediatric patients. *Gastroenterology Clinics of North America* 1989;18:315-37
- 64.** Mc Guirt WF Jr. Gastroesophageal reflux and the upper airway. *Pediatric Clinics of North America* 2003; 50:(2):487-502
- 65.** Vandenplas Y, Hassall E. Mechanism of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; 35 119-36
- 66.** Taminiou JA. Gastroesophageal reflux in Children. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1997 ; 223(S1) :18-20
- 67.** Cavataio F, Iancono G, Montalto G, Soresi N, Tumminello M, Carroccio A. Clinical and pH-metric characteristics of gastroesophageal reflux secondary to cow`s milk protein allergy. *Archives of Disease of Child* 1996; 75: 51-6
- 68.** Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group*. *Archives of Pediatric & Adolescent Medicine* 2000; 154: 150-4
- 69.** Vandenplas Y. Asthma and gastroesophageal reflux. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1997; 24: 89-99.
- 70.** Malfroot A, Vandenplas Y, Verlinden M, Piepsz A, Dad I. Gastroesophageal reflux and unexplained chronic respiratory disease in infants and children. *Pediatric Pulmonology* 1987; 3:(4) 208-13.
- 71.** Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2000; 110(9): 1462-6
- 72.** Carr MM, Nguyen A, Nagy M, Poje C, Pizzuto M, Brodsky L. Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2000; 54: 27-32

- 73.** Gorrotxategi P, Reguilon MJ, Arana J, Gaztañaga R, Elorza C, de la Iglesia E, Barriola M. Gastroesophageal reflux in association with the Sandifer syndrome. *European Journal of Pediatric Surgery* 1995;5(4):203-5
- 74.** Herbest JJ, Johnson DG, Oliveros MA. Gastroesophageal reflux with protein-loss in enteropathy and finger cubbing. *American Journal of Diseases of Children* 1976;130:1256-8
- 75.** Rudolph C. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: Challenges in diagnosis and treatment. *American Journal of Medicine* 2003;115(S-3A): 150S-156-S
- 76.** Yellon R, Goldberg H. Update on gastroesophageal reflux disease in pediatric airway disorders. *American Journal of Medicine* 2001; 111:(S-8A):78S-84S
- 77.** Dahshan A, Patel H, Delaney J, Wuerth A, Thomas R, Tolia V. Gastroesophageal reflux disease and dental erosion in children *Journal of Pediatrics*, 2002;140(4): 474 -8.
- 78.** Rerksuppaphol S, Barnes G. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; 35(4): 583.
- 79.** Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is *Helicobacter Pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 914-20
- 80.** Colleti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1995; 21(3): 253-62
- 81.** Thompson JK, Koehler RE, Ritcher JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *American Journal of Roentgenology* 1994; 162: 621-6
- 82.** Chen MY, Ott DJ, Sinclair JW, Wu WC, Gelfand DW. Gastroesophageal reflux disease : correlation of esophageal pH testing and radiographic findings. *Radiology* 1992; 185(2): 483-6
- 83.** Streets CG, DeMeester T. Ambulatory 24 hour Esophageal pH monitoring, why, when and what to do. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2003; 37: 14 –22
- 84.** García JL, Tovar S, Ramírez Mayans JA. Endoscopia con toma de biopsia esofágica en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Acta Pediátrica de México* 1992; 13: 186-93
- 85.** Biller JA, Winter HS, Grand RJ, Allred EN. Are endoscopic Changes predictive of histologic esophagitis in children? *Journal of Pediatrics* 1983;103(2): 215-18.
- 86.** Faubi6n WA, Zein NN. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Mayo Clinic Proceedings* 1998; 73:166-73.
- 87.** Beltr6n BF, Catal6n LJ, Calder6n J, Blank C, Bierzowinski A, Reynoso DVM. El reflujo gastroesof6gico en los ni6os. *Fisiopatolog6a cl6nica, diagn6stico y tratamiento. Revista Mexicana de Pediatr6a* 1999; 66:161-68.
- 88.** Bar-Server Z. Gastroesophageal reflux, gastric emptying, esophageal transit and pulmonary aspiration. *Pediatric Nuclear Medicine/PET* 2007:162-191

- 89.** Montijo-Barríos E. *Utilidad diagnóstica del Ultrasonido para la medición del tiempo de vaciamiento gástrico en un grupo de lactantes menores atendidos en el INP. Trabajo de Investigación para la obtención del título de especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.* Instituto Nacional de Pediatría. México D.F. 2004.
- 90.** Salvatore S, Arrigo S, Luini C, Vandenplas Y. *Esophageal impedance in children: symptom-based results.* *The Journal of pediatrics* 2010 ;157(6):949-954.
- 91.** Wenzl TG. *Evaluation of gastroesophageal reflux events in Children using multichannel intraluminal electrical impedance.* *American Journal of Medicine* 2003;115 (S-3A):S161-5
- 92.** Wenzl TG. *Investigating esophageal reflux with intraluminal impedance technique.* *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002 ; 34: 261-8
- 93.** Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, Skopnik H. *Esophageal pH monitoring and impedance measurement : A comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux.* *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; 34(5):519-23.
- 94.** Shay S. *Esophageal impedance monitoring: The ups and downs of a new test.* *American Journal of Gastroenterology* 2004;99(6):1020-2.
- 95.** James L. *Pharmacology for the gastrointestinal tract.* *Clinics in Perinatology* 2002;1:115-133.
- 96.** Falconer J. *Gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in infants and children.* *The Journal of family health care* 2010;20(5):175-177.
- 97.** Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, Cadranet S, Cezard JP, Cucchiara S, Dupont C, Faure C, Gottrand F, Hassall E, Heymans H, Kneepkens CM, Sandhu B. *A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation: recommendations of a working party.* *European Journal of Pediatrics* 1997;156(5):343-357.
- 98.** Yang LR. *Research advance in pediatric gastroesophageal reflux.* *Chinese journal of contemporary pediatrics* 2010 ;12(7):592-7.
- 99.** Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker Rd, Boyle JT, Colletti 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,* *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001;32 (S2): S1-31
- 100.** Lee JH, Kim MJ, Lee JS, Choe YH. *The effects of three alternative treatment strategies after 8 weeks of proton pump inhibitor therapy for GERD in children.* *Archives of disease in childhood* 2011 ;96(1):9-13.
- 101.** Oreinstein SR. *Symptoms and reflux in infants: Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire (I-GERQ-R) utility for symptom tracking and diagnosis.* *Current gastroenterology reports* 2010;12(6):431-6.
- 102.** Kleinman L, Margaret R, Strauss R, Orenstein S, Nelson S, Vandenplas Y, Cucchiara S, Revich D. *The infant Gastroesophageal reflux Questionnaire Revised: Development and Validation as an evaluative Instrument.* *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4:588-59.

IX. ANEXOS

ANEXO 1

Formato de recolección de datos.

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

DOSIFICACIÓN, SEGURIDAD Y EFICACIA DE CLEBOPRIDA EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS CON REFLUJO GASTROESOFÁGICO.

Registro |__||__||__||__||__||__||

Nombre:.....

Fecha: |_D_|_|D_|_|M_|_|M_|_|A_|_|A_||.....|__||__||__||__||__||

Género: 1=F 2=M |__|

Peso (G): |__||__||__||

Talla (Cm): |__||__|.|__|

Perímetro cefálico (Cm): |__||__|.|__|

Alimentación

Tipo de fórmula:

1) Materna 2) Modificada en proteínas 3) Mixta; |__|

Forma de administración:

1) Biberón 2) Sonda 3) Alimentador 4) Pecho materno |__| y / o |__|

Cantidad: (ml/kg/di) |__||__||__|

Frecuencia de administración (cada cuanto en min)

1 (continua) 2 (fraccionada en tomas) |__|

ANEXO N° 2

I-GERQ-R

Cuestionario de síntomas de Reflujo Gastroesofágico en niños



Cleboprida en RGE

Iniciales ___/___/___
Número de paciente _____

Visita 0

CUESTIONARIO DE SINTOMATOLOGÍA I- GERQ-R

Fecha de realización: ___/___/___
 dd mm aa

1. Durante la semana pasada, ¿cuántas veces vomitó o tuvo reflujo su hijo en promedio en 1 día?
 - Menos de 1 vez
 - 1 a 3 veces
 - 4 a 6 veces
 - Más de 6 veces.

2. Durante la semana pasada, ¿qué cantidad en cada episodio de vómito o reflujo tuvo su hijo?
 - Nada
 - Menos de 1 cucharada sopera
 - Una cucharada sopera a 2 onzas
 - Más de 2 onzas o la mitad de lo que comió
 - Más de la mitad de lo que comió

3. Durante la semana pasada, cuando el niño tenía vómito o reflujo, parecía molesto o con dolor (lloraba, se tornaba irritable, etc.)
 - Nunca
 - Rara vez
 - Algunas veces
 - Casi siempre
 - Siempre

4. Durante la semana pasada, ¿qué tan seguido el bebé rehusaba el alimento, a pesar de que se veía con hambre?
 - Nunca
 - Rara vez
 - Algunas veces
 - Casi siempre
 - Siempre

5. Durante la semana pasada, ¿qué tan seguido el niño paró de comer al iniciar la alimentación, a pesar de que continuaba con hambre?
 - Nunca
 - Rara vez
 - Algunas veces
 - Casi siempre
 - Siempre

CUESTIONARIO DE SINTOMATOLOGÍA I- GERQ-R Cont....

6. Durante la semana pasada, ¿El niño lloró inconsolablemente durante 1 hora o más después de comer?
- Nunca
 - Rara vez
 - Algunas veces
 - Casi siempre
 - Siempre
7. Durante la semana pasada el niño estuvo más irritable que de costumbre
- Nunca
 - Rara vez
 - Algunas veces
 - Casi siempre
 - Siempre
8. Durante la semana pasada, en promedio ¿Qué tanto tiempo estuvo el niño irritable o llorón en un periodo de 24 horas?
- Menos de 10 minutos
 - 10 minutos a 1 hora
 - Más de 1 hora pero menos de 3 horas
 - 3 o más horas.
9. Durante la semana pasada ¿qué tan seguido tuvo el niño hipo?
- Nunca
 - Rara vez
 - Algunas veces
 - Casi siempre
 - Siempre
10. Durante la semana pasada, ¿qué tan seguido se arqueó su hijo?
- Nunca
 - Rara vez
 - Algunas veces
 - Casi siempre
 - Siempre
11. ¿Durante la semana pasada, el niño en algún momento dejó de respirar mientras estaba despierto o presentó ahogamiento?
- No
 - Sí
12. ¿Durante la semana pasada, el niño se puso de color azul o morado?
- No
 - Sí

INTERROGATORIO DE RGE (REFLUJO GASTROESOFAGICO)

1. Alimentación

- a. Leche Materna Si No Numero de tomas al día: _____
- b. Fórmula Si No Numero de tomas al día: _____
- c. Cantidad en onzas al día _____ Nombre Comercial _____
- d. Ablactación Si No
- e. Numero de tomas de alimentos (No leche) al día: _____
- f. Alimentos que come actualmente:
 - Verduras Si No
 - Frutas Si No
 - Carnes Si No
 - Cereales Si No
 - Huevo Si No
 - Productos Lácteos Si No
 - Leguminosas Si No

2. Vómitos Si No

- a. Número de veces que vomito en promedio la última semana: _____

3. Regurgitaciones Si No

- a. Número de veces que regurgito en promedio la última semana: _____

4. Evacuaciones

- a. Número de veces que presento evacuación la última semana: _____
- b. Consistencia de evacuaciones: Liquido Blanda Pastosa Dura

5. Otras Manifestaciones en la última semana: Si No

- a. Irritabilidad _____
- b. Esgurrimiento Nasal _____
- c. Pujo (disquesia) _____
- d. Distensión Abdominal _____

6. Horas que duerme: Día _____ Noche _____

FECHA DE VISITA 1

Fecha programada para la visita 1 : ___/___/___
dd mmm aa

ANEXO 3

Cuestionario de evento adverso (deberá ser llenado por los investigadores)

Desde su visita previa el paciente ha presentado:

Presencia de Somnolencia (0: Sí, 1: No)

En caso de que su respuesta sea Sí especificar detalladamente y seguir procedimiento de evento adverso.

Presencia de Irritabilidad (0: Sí, 1: No)

En caso de que su respuesta sea Sí especificar detalladamente y seguir procedimiento de evento adverso.

Presencia de contractura muscular o presencia de movimientos anormales (0: Sí, 1: No)

En caso de que su respuesta sea Sí especificar detalladamente y seguir procedimiento de evento adverso.

De los siguientes estudios menciona si alguno se encuentra fuera de parámetros normales

Nivel de Hemoglobina (0: Sí, 1: No)

En caso de que su respuesta sea Sí especificar detalladamente y seguir procedimiento de evento adverso.

Función hepática (0: Sí, 1: No)

En caso de que su respuesta sea Sí especificar detalladamente y seguir procedimiento de evento adverso.

Función renal (0: Sí, 1: No)

En caso de que su respuesta sea Sí especificar detalladamente y seguir procedimiento de evento adverso.

Electrocardiograma (0: Sí, 1: No)

En caso de que su respuesta sea Sí especificar detalladamente y seguir procedimiento de evento adverso.

Prolactina en sangre (0: Sí, 1: No)

En caso de que su respuesta sea Sí especificar detalladamente y seguir procedimiento de evento adverso.

ANEXO 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO

DOSIFICACIÓN, SEGURIDAD Y EFICACIA DE CLEBOPRIDA EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS CON REFLUJO GASTROESOFÁGICO.

Investigadores responsables

Dr. Jaime A. Ramírez Mayans

Dr. Roberto Cervantes Bustamante

Dra. Ericka Montijo Barrios

Dr. Pedro Gutiérrez Castrellón

Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México.

Los investigadores del Departamento de Gastroenterología y Nutrición, de este Instituto estamos buscando obtener mayor evidencia acerca de un medicamento de nombre CLEBOPRIDA, que se utiliza para el tratamiento de los niños que presentan reflujo gastroesofágico.

La CLEBOPRIDA es un medicamento indicado para alteraciones de motilidad gastrointestinal, actúa principalmente en el músculo que se encuentra en el esófago estómago e intestinos. Este medicamento se ha utilizado en pacientes adultos que presentan reflujo gastroesofágico y alteraciones del colón. Así mismo se ha utilizado en adultos sanos sin provocar ningún efecto tóxico severo, los efectos que se han reportado son leves y se incluyen: irritabilidad, somnolencia y en algunos casos de intoxicación movimientos anormales y en todos los casos son reversibles al suspender el medicamento.

El reflujo gastroesofágico, es el paso involuntario del contenido del estómago, hacia el esófago, pudiendo ser un factor condicionante para el desarrollo de complicaciones, como: aspiración del contenido alimenticio, infecciones de repetición de vías respiratorias altas, muerte, esofagitis, dolor abdominal, llanto, desnutrición, sangrado gastrointestinal, alergia entre otros. Para el estudio de ésta enfermedad se requiere de una pHmetría que es un estudio, que se realiza por un periodo de 24 hrs, en la cama del paciente o de manera ambulatoria, en el cual, mediante la colocación de una sonda a través de la nariz pasando por el esófago, se deja por encima de la unión del esófago con el estómago, la sonda va conectada a una computadora portátil pequeña. La realización de éste estudio permite detectar la presencia de reflujo gastroesofágico. El estudio, permite la realización de todas las actividades regulares normales del paciente (comer, dormir, respirar, llorar) siendo un poco molesto únicamente la colocación del mismo, pero una vez en su lugar se fija, no condiciona ninguna molestia o sensación extraña. Así mismo se realizará gamagrama de vaciamiento gástrico, el cual es un estudio que valora en cuanto tiempo se

vacía el estómago del niño, y permite descartar que el alimento se esté yendo a los pulmones, dura aproximadamente 30 minutos, no produce ningún daño al paciente.

Siéntase por favor en la completa libertad de decidir si desea que su hijo participe o no en el estudio. Si usted decide no participar tenga por seguro que su hijo continuará recibiendo la atención médica con la misma calidad.

Por favor, tómese el tiempo que necesite para leer cuidadosamente esta carta de consentimiento para participar. Si acepta que su hijo(a) participe en el estudio se le pedirá que firme en la última página de este formato. Le anticipamos que toda la información generada con motivos del estudio se utilizará en forma confidencial y en ningún momento se manejará el nombre de usted o de su hijo.

1. ¿Por qué se está realizando este estudio?

El reflujo gastroesofágico es aún uno de los problemas más frecuentes en la etapa pediátrica, su tratamiento es un punto que aún sigue en discusión, y continuamente se están actualizando medicamentos para ofrecer un mejor beneficio al paciente. CLEBOPRIDA es un nuevo fármaco que está indicado en reflujo gastroesofágico, ha ofrecido mejores resultados que los medicamentos que se encuentran actualmente en el mercado, sin presentar efectos tóxicos severos.

2. En que consiste la participación de mi hijo y la mía en el estudio

Si usted decide participar en el estudio, a su hijo, se le incluirá en el protocolo de estudio de tratamiento de reflujo gastroesofágico CLEBOPRIDA, en donde se le dará el medicamento, se le realizarán pHmetría, gamagrama, pruebas de laboratorio, y se le hará un seguimiento de la evolución de la enfermedad de su niño.

3. Porque su hijo podría NO participar en este estudio?

En caso de que su hijo tenga malformaciones congénitas de tracto gastrointestinal, este intubado, esté recibiendo medicamentos que favorezcan reflujo gastroesofágico, que sea mayor de 2 años o menor de 1 mes.

4. Cuanto tiempo durará la participación mía y de mi hijo en el estudio?

El estudio durará aproximadamente 4 meses, en donde se realizarán visitas a este hospital, para determinar la respuesta y evolución de su niño.

Aún al terminar el estudio su hijo seguirá en vigilancia en este hospital hasta que se encuentre totalmente resuelta su enfermedad.

5. Cuantos niños aparte del mío participarán en el estudio

Estamos esperando incluir un total de 144 niños en el estudio

6. Que beneficios puedo esperar de permitir que mi hijo participe en el estudio

El estudio permitirá vigilar a su hijo de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, por lo

menos 4 meses, se le dará el medicamento totalmente gratis, y todos los estudios de laboratorio y gabinete que se requieran para la enfermedad de su niño correrán a cuenta de la Institución..

7. ¿Qué información que identifique a mi hijo(a) será recopilada por el médico del estudio?

Si usted decide que su hijo(a) participe en este estudio, el médico y el equipo de investigación del estudio utilizarán la información sobre la salud de su hijo(a) para llevar a cabo este estudio. Esta información puede incluir el nombre, dirección, número de teléfono, historia médica de su hijo(a) así como información recopilada en las visitas de estudio de su hijo(a). Esta información de salud puede provenir del médico de cabecera de su hijo(a) o de otros trabajadores de atención de salud.

Para este estudio, el equipo de investigación compartirá los datos de la salud de su hijo(a) con agencias del gobierno y comités de ética que supervisan la investigación.

No se identificará a su hijo(a) por su nombre. En lugar de ello, la información puede incluir las iniciales de su hijo(a), su fecha de nacimiento.

Usted puede retirar su permiso para que se use y comparta la información sobre la salud de su hijo(a) en cualquier momento, escribiéndole al médico del estudio. Al hacerlo, su hijo(a) ya no podrá seguir participando en este estudio. No se recopilará nuevos datos de salud que identifiquen a su hijo(a) después de esa fecha. Sin embargo, la información sobre la salud de su hijo(a) que ya haya sido recopilada aún puede seguir siendo usada o proporcionada a otros según se describe en este formato.

Cuando el estudio finalice, usted puede escribirle al médico del estudio para solicitarle acceso a la información sobre la salud de su hijo(a) recopilada en el transcurso del estudio.

8. ¿Hay algún costo involucrado en el estudio?

No se le cobrará por su participación en este protocolo

9. ¿A quién debo llamar si tengo preguntas?

Si usted tuviera preguntas acerca del estudio, o si su hijo(a) sufre una lesión relacionada con el estudio, llame a la Dra. Ericka Montijo Barrios 04455-54-00-56-39 quien esta a cargo de resolver dudas de los pacientes y sus familiares, o a los médicos que están al principio de esta carta de consentimiento.

10. ¿Puedo negarme a que mi hijo(a) participe en el estudio?

Sí. La participación de su hijo(a) en el presente estudio es voluntaria. Usted puede elegir que su hijo(a) no participe en el estudio. También puede retirar a su hijo(a) del estudio en cualquier momento, notificándoselo al médico del estudio. Si usted decide que su hijo(a)

no participe en el estudio o si retira a su hijo(a) del estudio, éste(a) no perderá ningún beneficio, tratamiento médico o derecho legal que, de otra manera, le correspondería.

¿Mi hijo puede abandonar el estudio?

11. ¿Me pueden pedir que mi hijo(a) abandone el estudio?

Sí. El médico del estudio pueden solicitar que su hijo(a) abandone el estudio. Ellos pueden solicitar que su hijo(a) abandone el estudio sin su consentimiento en caso que no se siga el plan del estudio, si sufre una lesión relacionada con el estudio o por cualquier otro motivo. Si se le pide que su hijo(a) abandone el estudio, él/ella no perderá ningún beneficio que, de otra manera, le correspondería.

12. ¿Qué se hará con la información que se obtenga sobre mi hijo(a) si abandona el estudio?

Si usted retira a su hijo(a) del estudio o si se solicita que su hijo(a) abandone el estudio, los médicos del estudio pueden continuar utilizando la información sobre él/ella descrita en este documento.

13. ¿Puede mi hijo(a) participar en el estudio si no firmo este formato?

No. Si decide no firmar este formato, su hijo(a) no podrá participar en el estudio. Usted recibirá una copia firmada de este formato de consentimiento.

He leído y entiendo este formato de consentimiento y autorización. Todas mis preguntas han sido contestadas. Acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio.

Nombre del Niño(a) _____

Fecha de Nacimiento _____

Firma y Nombre de la Madre, Padre o Tutor Fecha

Nombre y Firma de la Persona que conduce la revisión fecha del Consentimiento

Fecha: _____

Nombre y Firma del Testigo 1 Fecha

Dirección Testigo 1

Relación del testigo 1 con el sujeto: _____

Nombre y Firma del Testigo 2 Fecha

Dirección Testigo 2

Relación del testigo 2 con el sujeto: _____

Nombre y Firma del Investigador Principal

Fecha: _____

Recibí copia de éste consentimiento

Fecha y Firma



Cleboprida en RGE

Iniciales / /
 Número de paciente



Semana 1	Semana 2
Vómitos	Vómitos
Regurgitación	Regurgitación
Irritación	Irritación
Mejoría	Mejoría
Dió el medicamento regularmente Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Dió el medicamento regularmente Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Semana 3	Semana 4
Vómitos	Vómitos
Regurgitación	Regurgitación
Irritación	Irritación
Mejoría	Mejoría
Dió el medicamento regularmente Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Dió el medicamento regularmente Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

0 = Ausente, 1 = Leve, 2 = Moderado, 3 = Grave

Versión final: Julio 30, 2009
 Estudio Número: MX/CLEBO/0801
 Confidencial

ANEXO N° 5
 DIARIO DEL PACIENTE (PARTE 1)



Cleboprida en RGE

 Iniciales / /
 Número de paciente

En cada día, registre cuantas veces dio el medicamento

Mes:

01 <input type="checkbox"/>	02 <input type="checkbox"/>	03 <input type="checkbox"/>	04 <input type="checkbox"/>	05 <input type="checkbox"/>	06 <input type="checkbox"/>	07 <input type="checkbox"/>
08 <input type="checkbox"/>	09 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>	14 <input type="checkbox"/>
15 <input type="checkbox"/>	16 <input type="checkbox"/>	17 <input type="checkbox"/>	18 <input type="checkbox"/>	19 <input type="checkbox"/>	20 <input type="checkbox"/>	21 <input type="checkbox"/>
22 <input type="checkbox"/>	23 <input type="checkbox"/>	24 <input type="checkbox"/>	25 <input type="checkbox"/>	26 <input type="checkbox"/>	27 <input type="checkbox"/>	28 <input type="checkbox"/>
29 <input type="checkbox"/>	30 <input type="checkbox"/>	31 <input type="checkbox"/>	/	/	/	/

*Asegúrese de administrar únicamente la dosis indicada por su médico.
Dosis mayores NO aportan mayor eficacia.*

Versión final: Julio 30, 2009
 Estudio Número: MX/CLEBO/0801
 Confidencial

ANEXO N° 6

FORMATO EVENTO ADVERSO



Cleboprida en RGE

Iniciales ____ / ____ / ____
 Número de paciente _____

Formato de Eventos Adversos

¿El sujeto ha reportado algún evento adverso? No Si (llenar el formato)

Fecha de Inicio del Evento Adverso	Descripción del Evento Adverso	Signos y síntomas asociados al evento adverso
____ / ____ / ____ (dd / mmm / aa)		

Intensidad del Evento Adverso	Relación con el medicamento de estudio	Se inicia terapia concomitante debido al evento adverso
<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo <input type="checkbox"/> Riesgo de vida	<input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Muy probable	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

Acción tomada con el medicamento de estudio	¿Presento alguno de los siguientes criterios?
<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Descontinuación prematura <input type="checkbox"/> Reducción de dosis <input type="checkbox"/> Suspensión permanente	<input type="checkbox"/> Hospitalización nueva <input type="checkbox"/> Prolonga la hospitalización <input type="checkbox"/> Puso en peligro la vida <input type="checkbox"/> Incapacidad / Discapacidad Temporal / Permanente <input type="checkbox"/> Anormalidad congénita <input type="checkbox"/> Requirió de intervención quirúrgica <input type="checkbox"/> Muerte del sujeto

Si cualquiera de estos criterios es marcado, se debe considerar un evento adverso serio y debe ser reportado en un lapso de 24 horas.

Evolución del evento adverso	Resolución del evento adverso
<input type="checkbox"/> Resuelto sin efectos residuales <input type="checkbox"/> Resuelto con efectos residuales <input type="checkbox"/> Perdida de seguimiento <input type="checkbox"/> Resuelto sin efectos residuales <input type="checkbox"/> Muerte del paciente <input type="checkbox"/> Se desconoce	<input type="checkbox"/> Resuelto
	<input type="checkbox"/> Continúa
	____ / ____ / ____ (dd / mmm / aa)
	____ / ____ / ____ (dd / mmm / aa)
	Hasta el día final del estudio

Versión final: Julio 30, 2009
 Estudio Número: MX/CLEBO/0801
 Confidencial