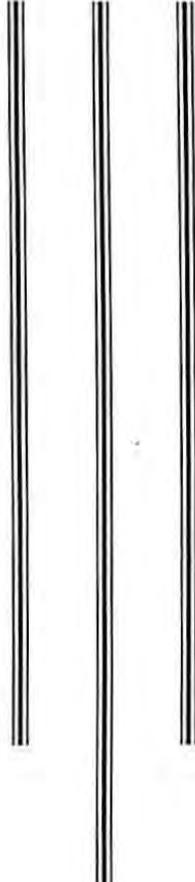




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



“RESPUESTA A LA APLICACIÓN
 INTRAPILÓRICA DE TOXINA BOTULÍNICA A
 POR VÍA ENDOSCÓPICA EN PACIENTES
 PEDIÁTRICOS CON GASTROPARESIA.
 ESTUDIO DE SERIE DE CASOS”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO
 DE ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
 PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. YUNUEN RIVERA SUAZO



TUTORES DE TESIS:

DR. SEAN ALEX TRAUERNICHT MENDIETA
 M. en C. AMÉRICA LILIANA MIRANDA LORA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO, 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

TUTORES DE TESIS



DR. SEAN ALEX TRAUERNICHT MENDIETA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



M. en C. AMÉRICA LILIANA MIRANDA LORA
MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN
DE MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme llegar hasta aquí.

A mis padres, Obdulia y José Manuel, por su amor y apoyo incondicional, por creer en mí, les debo todo lo que soy.

A mis hermanas, Yuritzzy e Ilayalith, por ser el mejor regalo que me dieron mis padres.

A ti, Francisco Javier, por acompañarme en este camino, gozar mis logros y sufrir mis tropiezos, por tu amor y aceptarme tal cual soy.

A mis amigos y compañeros de la subespecialidad, por todo lo compartido y por ser mi familia durante esta etapa de mi formación profesional.

A mi tutor de tesis, Sean Alex, por su ingenio y entusiasmo para realizar este trabajo.

A mi tutora de tesis, América Liliana, por su paciencia, empeño y motivación para estructurar este proyecto.

A mis pacientes, los niños, todo es por y para ustedes, gracias por sus lecciones de vida, ocurrencias y sonrisas.

INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	7
Definición y cuadro clínico	7
Epidemiología	7
Etiología	8
Diagnóstico	9
Tratamiento	9
<i>Tratamiento dietético</i>	9
<i>Tratamiento farmacológico</i>	10
<i>Terapia quirúrgica</i>	11
ANTECEDENTES	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
HIPÓTESIS	15
MÉTODOS	16
Población de estudio	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Criterios de eliminación	17
PROCEDIMIENTOS	17
CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	23

LIMITACIONES DEL ESTUDIO	23
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
ANEXOS.....	26

RESUMEN

Introducción. Los pacientes con gastroparesia son un reto terapéutico debido a que la mayoría de los pacientes son refractarios al tratamiento con procinéticos. Por lo anterior, se han buscado otras alternativas entre las que se encuentra la aplicación de toxina botulínica intrapilórica por vía endoscópica.

Objetivo. Evaluar la respuesta a la aplicación intrapilórica de toxina botulínica A por vía endoscópica en pacientes pediátricos con gastroparesia refractaria a tratamiento farmacológico.

Metodología. Se trata de un estudio de serie de casos en el que se describe la evolución clínica de cuatro pacientes con antecedente de gastroparesia refractaria a tratamiento, a quienes se les aplicó toxina botulínica A intrapilórica por vía endoscópica con un seguimiento a 6 meses.

Resultados. En dos de los pacientes analizados se logró la remisión total de los síntomas a los 6 meses de la aplicación. Uno de los pacientes presentó mejoría parcial, por lo que requirió de una segunda aplicación a los 6 meses, con lo que logró una remisión completa. El cuarto paciente presentó mejoría a los 6 meses, sin embargo, persiste con la sintomatología y continúa recibiendo procinéticos y se está considerando una segunda aplicación.

Conclusión. La aplicación de toxina botulínica A por vía endoscópica es una técnica relativamente sencilla y podría ser una alternativa de tratamiento para pacientes con gastroparesia refractaria. Se requieren de ensayos clínicos que corroboren su eficacia.

INTRODUCCIÓN

La gastroparesia se define como el retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de una obstrucción anatómica. Esta entidad afecta principalmente a población adulta y aunque en menor grado, también se observan casos en la edad pediátrica. Para el tratamiento de la gastroparesia se utilizan procinéticos que incrementan la contractilidad del antro y aceleran el vaciamiento gástrico; sin embargo, tienen eficacia limitada y utilidad restringida debido a sus efectos adversos. [1] Dada la falta de opciones farmacológicas, los pacientes con gastroparesia llegan a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos encaminados a facilitar el paso del bolo alimenticio. [2] Por lo anterior, se ha considerado el uso de otras alternativas para la atención de estos pacientes como lo es la aplicación de toxina botulínica A intrapilórica que ha mostrado utilidad en la mejoría de síntomas en pacientes adultos, aunque la evidencia científica es limitada, [1] y menor aún en pacientes pediátricos.

MARCO TEÓRICO

Definición y cuadro clínico

La gastroparesia es un trastorno de la motilidad gástrica caracterizado por el retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de una obstrucción anatómica. [3] Los síntomas en orden de frecuencia incluyen: vómito (68%), seguido de dolor abdominal (51%), náusea (28%), pérdida de peso (27%), saciedad temprana (25%) y plenitud postprandial (7%). [4]

Epidemiología

La epidemiología de la gastroparesia no se encuentra bien definida. Se ha reportado que en adultos entre el 7 y el 15% de la población pueden tener síntomas sugestivos de gastroparesia, [4] y otros autores han reportado una prevalencia ajustada por edad de 9.6 en hombres y 37.8 en mujeres por 100,000 habitantes. [5]

Al momento no existe información sobre la prevalencia en niños [4], sin embargo, a diferencia de los adultos, se ha observado un predominio del sexo masculino en la etapa pre-escolar (61%), llegando a igualarse en la etapa escolar (52% en el sexo masculino) y alcanzando la proporción de predominio en las mujeres en la etapa adolescente (77% de mujeres afectadas). [6]

Etiología

El vaciamiento gástrico es un proceso altamente regulado que requiere la integración de fuerzas propulsivas generadas proximalmente en el fondo gástrico y que se propagan distalmente hacia el antro, junto con una relajación coordinada del esfínter pilórico. [7]

La integridad de la función gástrica recae en una fina coordinación entre el sistema nervioso autónomo, el músculo liso y las neuronas entéricas. Cualquier enfermedad que afecte este sistema de control neuromuscular, puede llevar a gastroparesia. [7]

En adultos la principal etiología es la presencia de diabetes mellitus, seguida de causas idiopáticas y post-quirúrgicas. [4] En los niños, los casos pueden presentarse secundarios a una infección viral aguda como las causadas por rotavirus, virus Epstein-Barr y citomegalovirus. Aunque el mecanismo exacto por el cual estos virus causan neuropatía es incierto, se ha propuesto un daño directo a los ganglios autonómicos o bien un efecto indirecto por la respuesta inmunológica o inflamatoria a la infección. Sin embargo, la mayoría de los casos se consideran idiopáticos (70%) y también se han reportado causas secundarias al uso de fármacos como anticolinérgicos, narcóticos y antidepresivos tricíclicos, o posterior a eventos quirúrgicos en los que se lesiona el nervio vago. La gastroparesia también puede estar asociada a la presencia de reflujo gastroesofágico o ser secundaria a alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia), acidosis o hipotiroidismo. [8]

Diagnóstico

Los estudios complementarios utilizados para corroborar el diagnóstico son:

- Estudios radiológicos con bario, los cuales permiten excluir causas obstructivas, así como identificar un retraso en el vaciamiento. Sin embargo, se consideran estudios con una baja sensibilidad y especificidad.
- Manometría antroduodenal, mediante la cual se puede identificar la presencia de hipomotilidad antral postprandial, con desorganización de la peristalsis, en combinación con alteraciones de la transmisión neural. En la mitad de los pacientes también se pueden observar alteraciones de la motilidad del intestino delgado. [8]
- Gammagrama de vaciamiento gástrico (GVG), que es considerado el estándar de oro para el diagnóstico de la gastroparesia. En adultos, el GVG está estandarizado con valores normales de referencia bien definidos. Después de la ingesta de una dieta sólida se considera un retraso en el vaciamiento cuando existe una retención > 90% 1 hora después, > 60% a las 2 horas y > 10% a las 4 horas. Por el contrario, no existe consenso para la población pediátrica, en donde los protocolos de GVG varían entre las diferentes instituciones y carecen de normatividad para valores normales. [9]

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la gastroparesia son: [8]

1. Mantener un estado nutricional adecuado.
2. Aliviar la sintomatología clínica.
3. Mejorar la motilidad gástrica.

Tratamiento dietético

La velocidad del vaciamiento gástrico depende en parte del contenido de macronutrientes en los alimentos que llegan al duodeno. Los carbohidratos y la

osmolaridad incrementan el vaciamiento gástrico, mientras que alimentos con alto contenido en grasas lo retrasan. [10]

Por ejemplo, en pacientes sanos, la leche de vaca intacta muestra una marcada reducción en la velocidad de vaciamiento en comparación a la leche materna, mientras que las fórmulas extensamente hidrolizadas ocasionan un vaciamiento gástrico comparable al de la leche materna. [10]

Considerando lo anterior, en lactantes y prescolares se utilizan alimentos con hidrolizados de proteína, altos en carbohidratos y bajos en lípidos para favorecer el vaciamiento gástrico. [10] Adicionalmente, se disminuye el consumo de grasas y alimentos con alto contenido en fibra que retrasan el vaciamiento gástrico. Otra de las medidas utilizadas es el consumo de alimentos frecuentes pero con volúmenes pequeños que favorecen el vaciado. Todas estas medidas ayudan además a mejorar el estado nutricional de los pacientes, ya que la mayoría de los niños con gastroparesia presentan algún grado de desnutrición al momento del diagnóstico. [8] El uso de nutrición parenteral total está reservada para los casos donde la nutrición enteral ha fallado. [8]

Tratamiento farmacológico

Dentro de los agentes farmacológicos disponibles para el tratamiento de la gastroparesia se encuentran los procinéticos y antieméticos.

Dentro de los procinéticos, se incluyen: metoclopramida, domperidona y eritromicina. Los dos primeros son antagonistas dopaminérgicos. La dopamina tiene efecto emético a nivel central y efecto procinético a nivel periférico. La domperidona únicamente tiene efecto periférico ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica, mientras que el efecto de la metoclopramida es central y periférico. Aunque son considerados medicamentos seguros y efectivos en el tratamiento de la gastroparesia, existen reportes sobre sus efectos adversos potenciales como: galactorrea secundaria a hiperprolactinemia, reacciones extrapiramidales, arritmias cardiacas e incluso muerte súbita. La eritromicina

cuando se administra a dosis bajas (3-5 mg/kg/dosis cada 6 horas), actúa como un agonista de la motilina y tiene un efecto procinético. Su eficacia y seguridad en el tratamiento del vómito ha sido demostrada en múltiples estudios en niños. Sin embargo, existen reportes que muestran que la exposición temprana a la eritromicina en el periodo neonatal incrementa significativamente el riesgo de estenosis del píloro. [7]

Se ha reportado una respuesta favorable a los procinéticos en el 55% de los pacientes independientemente de la edad; sin embargo, estudios clínicos en adultos no han demostrado correlación entre la mejoría del vaciamiento gástrico, la motilidad y el alivio de los síntomas. [6]

Por su parte, los antieméticos pueden aliviar de forma importante los síntomas como náusea y saciedad temprana. Los inhibidores del receptor 5-HT₃ como el caso del ondansetron, ayudan en reducir la sensación visceral en respuesta a la ingesta del alimento y también tienen efecto antiemético a nivel central. [7]

Como tratamiento coadyuvante en pacientes con anorexia y saciedad temprana, se pueden utilizar estimulantes del apetito como la ciproheptadina, megesterol, mirtazapina y dronabinol. Sin embargo, no hay estudios que demuestren la eficacia de estos fármacos en los pacientes con gastroparesia. [7]

En el caso particular de la ciproheptadina, un antagonista de la serotonina, histamina H1 y de receptores muscarínicos, es posible que su administración pueda mejorar la acomodación del fondo gástrico inducida por la estimulación de los receptores 2A y 2B de la 5-hidroxitriptamina. [11]

Terapia quirúrgica

En pacientes que no responden al tratamiento médico, las medidas quirúrgicas pueden ser necesarias para facilitar el paso del bolo alimenticio (piloroplastia, piloromiotomía o gastroyeyunostomía), cuyo éxito se encuentra limitado en niños. La gastrostomía o

yeyunostomía son usadas tanto como medidas descompresivas, como para soporte nutricional en los casos de desnutrición grave. [8]

ANTECEDENTES

Se ha propuesto que ante las altas presiones del esfínter pilórico en pacientes con gastroparesia, el uso de inyección de toxina botulínica en el músculo pilórico puede permitir la dilatación del píloro, reduciendo la resistencia al vaciado. [12]

La toxina botulínica es producida por la bacteria anaeróbica *Clostridium botulium* y corresponde a una proteasa compuesta por una cadena ligera unida por puentes disulfuro a una cadena pesada. La toxina botulínica bloquea la transmisión colinérgica periférica a nivel neuromuscular por acción presináptica proximal para liberar acetilcolina. La toxina se une con el nervio terminal presináptico, se interioriza y después por un mecanismo mediado Ca^{2+} , produce una parálisis flácida. [13]

Existen 7 serotipos diferentes de toxina botulínica nombrados de la A a la G, los cuales difieren en su actividad biológica y por lo tanto en su potencia y duración. La toxina botulínica A es el serotipo que tiene mayor duración en su efecto, menos efectos indeseados, es la más estudiada y con la que se tiene mayor experiencia clínica. [14]

La toxina botulínica ha sido usada como terapia médica desde hace décadas. En 1989, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso de toxina botulínica A para el tratamiento del estrabismo y blefaroespasma asociado con distonía en pacientes mayores de 12 años de edad. Desde entonces, las aplicaciones terapéuticas se han extendido a otros sistemas, incluyendo el tracto gastrointestinal. [2]

En pediatría, es comúnmente usado para tratar desórdenes espásticos asociados a parálisis cerebral. En relación a trastornos gastrointestinales, de forma reciente se ha utilizado para la reducción del tono del esfínter anal interno en pacientes con enfermedad de Hirschprung. [15]

La aplicación de toxina botulínica A dosis bajas (~100-200 UI) tiene efecto sobre el músculo pilórico, disminuye la contractilidad y la actividad colinérgica, mientras que a dosis altas (~400 UI) afecta el tono muscular. [15] Por lo anterior, de forma reciente se ha sugerido el uso de toxina botulínica A como alternativa a procedimientos quirúrgicos en los casos de gastroparesia que no responden al tratamiento farmacológico. [16]

En cuanto a adultos, la literatura reporta resultados contradictorios en la respuesta de los pacientes con gastroparesia a la aplicación de toxina botulínica A y se ha sugerido una mejor respuesta a menor edad. Por lo anterior, es posible que los niños respondan mejor que los adultos a la aplicación de la toxina. [17]

En pediatría, el primer reporte de caso corresponde a un paciente masculino de 9 años de edad con gastroparesia intratable, en quien se inyectaron 100 UI en cada uno de los 4 cuadrantes del píloro por vía endoscópica. El paciente presentó mejoría tanto clínica como en el GVG, con un tiempo de vaciamiento del 50% de 266.5 min previo al tratamiento y de 97.6 min tres semanas posteriores a la aplicación. [13]

El segundo reporte en pacientes pediátricos corresponde a un estudio retrospectivo en 47 niños con gastroparesia refractaria, a quienes se les aplicó una dosis de 6 UI/kg (máximo 100 UI) de toxina botulínica A dividida para su aplicación en los cuatro cuadrantes. Se observó que el 38% de los pacientes requirió de más de una aplicación, con mejoría en el ~63.8% de los casos y con una media de respuesta de 3 meses (IC 95% 1.2-4.8) posteriores a la primera aplicación. El estudio concluyó que la aplicación intrapilórica de toxina botulínica A es segura y eficaz para el tratamiento de gastroparesia en niños. [17]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de la gastroparesia ha sido desafiante por el gran impacto de los síntomas sobre la calidad de vida de los pacientes. En los últimos años la piedra angular del tratamiento ha sido el uso de la farmacoterapia procinética sola o en combinación con

terapia antiemética. Se han utilizado medicamentos como metoclopramida, domperidona, cisaprida y eritromicina; sin embargo, estas terapias han sido poco benéficas por sus efectos secundarios y por el desarrollo de taquifilaxia que limita su uso a largo plazo.

Aunque muchos medicamentos han sido probados, existen casos refractarios en los que se llega a considerar intervenciones invasivas como la estimulación eléctrica gástrica, cirugía o alimentación por sonda.

La aplicación directa de la toxina botulínica A en el píloro puede representar una alternativa atractiva de tratamiento. Esta opción terapéutica puede resultar menos invasiva que las propuestas quirúrgicas, con efectos locales que reducen el riesgo de reacciones sistémicas y además de un posible efecto de duración prolongada.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta a la aplicación intrapilórica de toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la gastroparesia en pacientes pediátricos?

JUSTIFICACIÓN

La gastroparesia tiene limitaciones terapéuticas, donde la primera línea de tratamiento es el uso de procinéticos, a los cuales no todos los pacientes responden y que se asocian a efectos adversos.

En nuestro país no existe literatura publicada acerca del uso de la toxina botulínica A para el tratamiento de la gastroparesia en el área pediátrica. Este estudio permite explorar una alternativa de tratamiento con posibles ventajas en cuanto a los índices de respuesta y menores efectos secundarios. Lo anterior podría evitar tratamientos más

invasivos en estos pacientes como la cirugía y con ello mejorar la calidad de vida tanto del paciente como de los familiares.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la respuesta a la aplicación intrapilórica de toxina botulínica A por vía endoscópica en pacientes pediátricos con gastroparesia refractaria a tratamiento farmacológico.

Objetivos específicos

- Describir los signos y síntomas previos y posteriores a la aplicación de la toxina botulínica A.
- Describir la condición nutricia de los pacientes antes y después de la intervención.
- Describir la presencia de efectos secundarios relacionados a la toxina.

HIPÓTESIS

- Se observará una disminución en los signos y síntomas de gastroparesia posterior a la aplicación intrapilórica de toxina botulínica A en pacientes pediátricos con gastroparesia.
- Se observará mejoría en la condición nutricia posterior a la aplicación intrapilórica de toxina botulínica A en pacientes pediátricos con gastroparesia.
- No se presentarán efectos secundarios posteriores a la aplicación intrapilórica de toxina botulínica A.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Serie de casos, descriptivo, unicéntrico.

Población de estudio

Pacientes atendidos en la consulta externa de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre marzo de 2015 y mayo de 2016, con cuadro clínico de gastroparesia.

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años, ambos sexos.
- Con diagnóstico de gastroparesia mediante estudio de gammagrama con retardo en el vaciamiento gástrico (>90% a la hora o >10% a las 4 horas).
- Con signos y síntomas refractarios al tratamiento farmacológico.

Criterios de exclusión

- Pacientes con obstrucción gástrica u otra anomalía anatómica o de la mucosa.
- Pacientes con daño neurológico previo.
- Pacientes en quienes no se obtuviera la firma del consentimiento informado de los padres o tutores para el procedimiento endoscópico.

Criterios de eliminación

- Pacientes en quienes no se cuente con el seguimiento posterior a la aplicación de la toxina botulínica A.

PROCEDIMIENTOS

- Se invitó a participar a pacientes de la consulta externa del servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que presentaban cuadro clínico de gastroparesia. Se les aplicaron los cuestionarios sobre frecuencia de signos y síntomas, valoración nutricional, así como tratamientos recibidos (Anexo A).
- A los pacientes se les completó el abordaje diagnóstico con un gammagrama de vaciamiento gástrico para corroborar el diagnóstico.
- Previo a la firma de consentimiento informado por parte de los padres o tutores, así como valoración por el servicio de anestesiología, se les indicó que acudieran al hospital con 8 horas de ayuno.
- Bajo anestesia general, se realizó aplicación de toxina botulínica A (BoTN/A, Botox®, Allergan, Irvine, CA) por vía endoscópica a través de una inyección submucosa usando una aguja de escleroterapia, a dosis de 6 UI/kg, con máximo de 100 UI, diluida en 1 ml solución salina y dividida su aplicación en los 4 cuadrantes.
- Posterior a la recuperación anestésica se realizó el egreso de los pacientes y se solicitó que llevaran registro del calendario de signos y síntomas.
- Se realizaron valoraciones hospitalarias sobre las manifestaciones clínicas, condición nutricia y uso de medicamentos para el control de signos y síntomas a los 1, 3 y 6 meses posteriores a la aplicación.
- En aquellos pacientes sin mejoría clínica se realizó una segunda aplicación bajo las mismas condiciones.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio corresponde a un estudio sin riesgo, debido a que se realiza la revisión de expedientes clínicos. Si bien estos estudios, no requieren de consentimiento informado, los padres o tutores del menor firmaron consentimiento informado sobre el procedimiento endoscópico. Adicionalmente los datos personales fueron manejados con confidencialidad y no permiten la identificación de los individuos.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por la naturaleza del estudio se presenta únicamente un análisis descriptivo de las variables con valores absolutos.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Características fenotípicas que caracterizan a los individuos en hombre o mujer.	Cualitativa dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Peso	Masa grasa y no grasa del cuerpo en kilogramos. Se realizó medición por la mañana en ayuno, en ropa interior, con báscula de uso clínico marca Seca® para pacientes menores de 10 kg y con báscula marca Omron® para pacientes mayores de 10 kg, con una precisión de 0.1 kg.	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Altura de un individuo. Se realizó la medición por la mañana y con el paciente descalzo. Se utilizó un infantómetro marca Seca® para pacientes menores de 2 años de edad o 110 cm y para mayores se utilizó estadímetro marca Bame®, colocando al paciente en el plano de Frankfurt.	Cuantitativa continua	Metros
Índice de masa corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. Calculado con la fórmula: masa/estatura ²	Cuantitativa continua	Kg/m ²

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Índice de síntomas para gastroparesia	Se aplicará la escala del Anexo A previo a la aplicación de la toxina botulínica, así como a los 3 y 6 meses.	Cuantitativa de razón	Escala del 0 (ausencia de síntomas) al 30 (síntomas severos Anexo A).
Vaciamiento gástrico	Proceso fisiológico de vaciado gástrico, consiste en la eliminación del contenido hacia el duodeno. Se evaluó mediante un gammagrama de vaciamiento gástrico, realizado con alimento marcado con tecnecio 99m, sulfuro coloidal mezclado con alimento, con medición del vaciado residual a la 1 y 4 horas.	Cuantitativa continua	Porcentaje del contenido gástrico residual: 1 hora > 90%. 4 horas > 10%.
Efectos secundarios	Efecto causado por un medicamento que inicialmente no se buscaba cuando se prescribió este tratamiento.	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Número de aplicaciones	Aplicaciones de toxina botulínica intrapilórica por vía endoscópica.	Cuantitativa discreta	Frecuencia absoluta

RESULTADOS

A continuación se presentan las características clínicas de los cuatro pacientes incluidos, así como la respuesta obtenida con el tratamiento. Cabe señalar que en ninguno de los casos se reportaron efectos secundarios a la aplicación de la toxina botulínica.

Caso 1

Masculino de 4 años 6 meses de edad con presencia de saciedad temprana, vómito postprandial gastroalimentario y constipación de 5 meses de evolución en quien se sospecha gastroparesia. A la exploración se encuentra con desnutrición, sin otras alteraciones. Se descartaron causas metabólicas e infecciosas. Se documentó un retraso en el vaciamiento gástrico (Figura 1). El paciente recibió tratamiento con ciproheptadina durante 7 meses sin mejoría en su sintomatología, por lo que se decide la aplicación de toxina botulínica A a la edad de 5 años 1 mes. Se observó mejoría de su sintomatología en los primeros 3 meses, y a los 6 meses se encontró asintomático, pero el estado nutricional no ha presentado mejoría significativa (Tabla 1).

Caso 2

Femenino de 5 años 9 meses de edad con presencia de vómito postprandial gastroalimentario y saciedad temprana desde los 2 años de edad. En los últimos 7 meses se agrega constipación y distensión abdominal. Se descartó enfermedad celiaca, así como causas infecciosas y metabólicas. A la exploración física con desnutrición, sin otras alteraciones. Se realiza serie esófago-gastro-duodenal (SEGD) descartándose alteraciones obstructivas y en el gammagrama de vaciamiento gástrico se reporta un 15% de contenido residual a las 4 horas (Figura 1) con lo que se corrobora la presencia de gastroparesia. La paciente recibió tratamiento con metoclopramida durante 7 meses y se agregó sucralfato en los últimos 4 meses, sin mejoría en los síntomas, por lo que se realiza la aplicación de toxina botulínica A la edad de 6 años 4 meses. A los 30 días de la aplicación la paciente refirió mejoría de los síntomas, sin embargo, la sensación de plenitud persistía por lo que se inició tratamiento con ciproheptadina. A los 3 meses de la aplicación de la toxina, la paciente se encontraba con remisión de su sintomatología y permaneció asintomática hasta la última revisión a los 6 meses, momento en el que se decide la suspensión de ciproheptadina (Tabla 1).

Caso 3

Masculino de 8 meses de edad con antecedente de prematurez con vómito gastroalimentario desde el nacimiento. Se hospitaliza a las 2 semanas de vida y se detecta displasia renal multiquística que ocasionó enfermedad renal crónica terminal. Durante su internamiento requirió manejo diurético, sin requerir terapia de reemplazo de la función renal. A su egreso posterior a 8 semanas se encontró con mejoría de la función renal y continuó tratamiento con restricción proteica, bicarbonato de sodio y eritropoyetina. El paciente persistió con vómitos por lo que fue remitido al servicio de Gastroenterología. Se otorgó apoyo nutricional con fórmulas hidrolizadas y aminoacídicas sin remisión de los síntomas. Se descartaron causas metabólicas y la SEG D reporta

dilatación esofágica y distensión de la cámara gástrica con paso de medio de contraste al duodeno y residuo esofágico en la imagen tardía. El gammagrama gástrico reporta un residual de 38% a las 4 horas (Figura 1). A la exploración física con desnutrición grado III. Recibió tratamiento con esomeprazol y domperidona durante 12 meses, se realizó cambio a cisaprida por 2 meses y se inició ciproheptadina durante 1 mes, sin mejoría en los síntomas. Debido a la evolución tórpida, se realiza aplicación de toxina botulínica A a la edad de 1 año 2 meses de edad. Posteriormente se documenta alteración en la mecánica de la deglución, con reporte de resonancia magnética de encéfalo con adelgazamiento del cuerpo calloso por lo que se decidió realizar gastrostomía al 1 año 4 meses de edad. Se observó discreta mejoría de la sintomatología en los primeros 3 meses y en la última revisión a los 6 meses de la aplicación se encontró asintomático con mejoría en su estado nutricional. A la fecha el paciente continúa tratamiento con cisaprida y esomeprazol como tratamiento complementario a los medicamentos que recibe para el tratamiento de la insuficiencia renal (Tabla 1).

Caso 4

Masculino de 3 meses de edad, con presencia de náusea, vómito y distensión abdominal. Recibió tratamiento con cisaprida y esomeprazol durante 1 año 1 mes, sin mejoría de los síntomas, e inclusive requirió hospitalización en 8 ocasiones por eventos de deshidratación. Se descartan etiologías infecciosas y metabólicas (examen general de orina, electrolitos séricos, gasometría arterial y coproparasitoscópico normales). Se realiza SEGD que reportó mecanismo de la deglución alterado, succión débil y paso del medio de contraste a nasofaringe por incompetencia velo-palatina, por lo cual se realizó gastrostomía. El gammagrama gástrico reportó un residual de 97% a la 1 hora. Se aplica toxina botulínica a la edad de 1 año 4 meses. El paciente presentó mejoría en los síntomas en las primeras 4 semanas con remisión completa a las 6 semanas. Sin embargo, a los 3 meses reinicia con vómito por lo que se indica tratamiento con esomeprazol, cisaprida y ciproheptadina, además de aplicarse una segunda dosis de toxina botulínica A. Posterior a la última aplicación se presentó remisión de los síntomas

a los 3 meses y persistió asintomático a los 6 meses en la última revisión en la que continuaba tratamiento únicamente con ciproheptadina (Tabla 1).

DISCUSIÓN

El tratamiento de la gastroparesia se considera un reto terapéutico debido a que las opciones de tratamiento con agentes procinéticos resultan limitadas en su efectividad, además de que el desarrollo de taquifilaxia restringe su uso a largo plazo.

El uso de toxina botulínica A se ha propuesto como una alternativa terapéutica y a la fecha solamente se había reportado su uso en adultos y en niños en edad escolar. [12], [17] Hasta nuestro conocimiento, este es el primer reporte del uso de toxina botulínica A para el tratamiento de gastroparesia en la etapa de lactantes y preescolares.

El efecto de la toxina botulínica A en la gastroparesia radica en acelerar el vaciamiento gástrico, lo que se traduce en una mejoría de los signos y síntomas, como ha sido observado por Bromer et al. y reportado por Friedenberget al. [12], [1]

La aplicación de la toxina botulínica A en nuestro estudio permitió una mejoría significativa en los síntomas en 2 de los 4 pacientes a partir de la primera aplicación. Sin embargo, otro de los pacientes presentó mejoría hasta la segunda dosis, mientras que otro de ellos no ha presentado respuesta clínica significativa y se está considerando una nueva administración. El requerimiento de múltiples dosis de toxina botulínica A para gastroparesia ya había sido observado por Rodríguez L, en cuya serie de pacientes se requirió más de una aplicación en el 38.2%. [17]

En nuestra serie observamos que la mejoría de los pacientes se presentó a los 3 meses similar a lo reportado por Rodríguez L (IC 95% 1.2-4.8 meses). [17] Si bien no existió mejoría significativa del estado nutricional, el índice de síntomas disminuyó considerablemente, con lo que se espera mejore la calidad de vida de los pacientes.

Si bien la aplicación de la toxina botulínica A requiere de sedación para el procedimiento anestésico, resulta una opción menos invasiva que el tratamiento quirúrgico en pacientes

refractarios al manejo farmacológico. No identificamos efectos secundarios tras la aplicación de la toxina botulínica A, igual a lo observado por otros investigadores quienes reportan efectos mínimos y con una frecuencia menor al 2%. [1], [6], [12], [18].

A pesar de que la respuesta en estos pacientes resulta alentadora para el tratamiento en casos de gastroparesia, existen estudios en los cuales la toxina botulínica A no ha resultado superior al placebo en mejorar tanto los signos y síntomas de la gastroparesia como en el vaciamiento gástrico. [18] Sin embargo, esta evidencia proviene de adultos y existen reportes en donde al parecer los pacientes en edad pediátrica pudieran tener una mejor respuesta. [17]

Por lo anterior, se requiere de ensayos clínicos aleatorizados que permitan evaluar la eficacia de la toxina botulínica A en este grupo etario, con lo cual se limitarían las debilidades del presente estudio inherentes a su diseño metodológico.

CONCLUSIONES

La aplicación de toxina botulínica A por vía endoscópica es una técnica relativamente sencilla y podría ser una alternativa de tratamiento para pacientes con gastroparesia refractaria. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos que corroboren su eficacia y permitan recomendar o no su uso.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones del estudio son el tamaño de muestra, la naturaleza descriptiva y el análisis retrospectivo de los casos. Otras limitaciones radican en que el uso del instrumento para la evaluación de síntomas de gastroparesia no está validado en población pediátrica, además que no fue posible realizar el gammagrama de vaciamiento gástrico posterior a la aplicación de toxina botulínica A que permitiría tener una medición objetiva de la respuesta al tratamiento.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Sep-Nov 2015	Diciembre 2015	Enero 2016	Febrero 2016	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016
Revisión de la literatura	X						
Diseño de investigación		X					
Recolección de datos			X				
Organización de la información				X			
Análisis e interpretación de los resultados					X		
Escritura del informe final						X	
Elaboración de resultados							X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Friedenberg FK , Palit A , Parkman HP et al. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying . Am J Gastroenterol 2008;103:416–23.
- [2] Arbizu RA, Rodriguez L. Use of Clostridium botulinum toxin in gastrointestinal motility disorders in children. World J Gastrointest Endosc 2015;7:433-7.
- [3] Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 2004;127:1592-1622.
- [4] Waseem S, Islam S, Kahn G, Moshiree B, Talley NJ. Spectrum of gastroparesis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:166-172.
- [5] Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. Gastroenterology 2009;136:1225–33.
- [6] Rodriguez L, Irani K, Jiang H, Goldstein AM. Clinical presentation, response to therapy, and outcome of gastroparesis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:185-190.
- [7] Saliakellis, E, Fotoulaki, M. Gastroparesis in children. Ann Gastroenterol 2013;26 (3):204–211.
- [8] A. Bautista Casasnovas, A. Villanueva Jeremías. Otras patologías gástricas: estenosis pilórica, gastroparesia, vólvulo, cuerpos extraños y bezoares, pólipos en

Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN. Ergon, 2010. pp 199-207.

- [9] Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol* 2008;103:753-763.
- [10] Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Current pharmacological treatment of gastroparesis. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2251-2254.
- [11] Rodriguez L, Diaz J, Nurko S. Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children. *J Pediatric* 2013;163:261-7..
- [12] Bromer MQ, Friedenberg F, Miller LS, Fisher RS, Swartz K, Parkman HP. Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61: 833-9.
- [13] Woodward MN, Spicer RD. Intrapyloric botulinum toxin injection improves gastric emptying. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:201-2.
- [14] Aoki KR, Guyer B, Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001; 5:21-9., 8 Suppl.
- [15] James AN, Ryan JP, Parkman HP. Inhibitory effects of botulinum toxin on pyloric and antral smooth muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G291-7.
- [16] Cerfolio RJ, Bryant AS, Canon CL, et al. Is botulinum toxin injection of the pylorus during esophagogastrectomy the optimal drainage strategy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:565-72.
- [17] Rodriguez L, Rosen R, Manfredi M, Nurko S. Endoscopic intrapyloric injection of botulinum toxin A in the treatment of children with gastroparesis: a retrospective, open-label study. *Gastrointest Endosc* 2012;75:302-309.

[18] Arts J et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1251-1258.

ANEXOS

Anexo A. Índice de síntomas para gastroparesia.

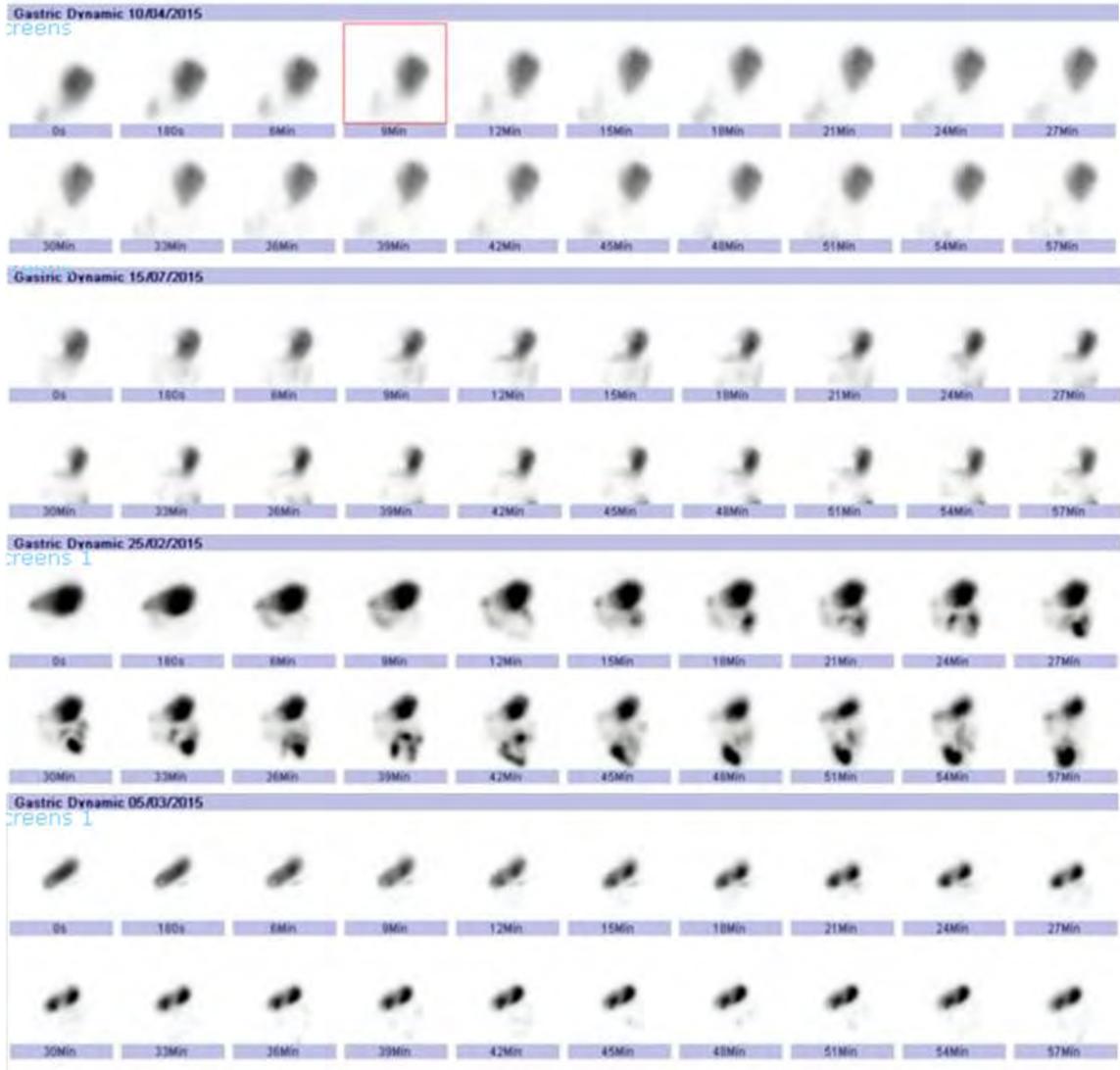
Síntoma	Ninguno	Muy leve	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
Nausea	0	1	2	3	4	5
Arqueo	0	1	2	3	4	5
Vómito	0	1	2	3	4	5
Plenitud postprandial	0	1	2	3	4	5
Sensación de llenado excesivo	0	1	2	3	4	5
Pérdida de apetito	0	1	2	3	4	5

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes (0, 3 y 6 meses).

Caso	Sexo	Edad (años)	% Vaciamiento residual	Índice de síntomas basal	Índice de síntomas 3 meses	Índice de síntomas 6 meses	IMC basal kg/m ² (p)	IMC a los 3 meses (p)	IMC a los 6 meses (p)	Medicamentos previo a la aplicación	Medicamentos a los 6 meses
1	M	4 6/12	17% (4 h)	9	2	0	13.1 (<p3)	12.5 (<p3)	12.6 (<p3)	CPH	CPH
2	F	5 9/12	15% (4 h)	12	0	0	13.7 (<p3)	13 (<p3)	13.5 (p5-10)	MTC, SCR	CPH
3	M	8/12	38% (4 h)	15	15	12	14.3 (<p3)	17.1 (p50-85)	16.6 (p50)	CPH, CSP, ESM	CSP, ESM
4 (1ª dosis)	M	1 4/12	97% (1 h)	20	15	15	15.1 (p15)	15.9 (p50)	16.4 (p50-85)	CPH, CSP, ESM	CPH, CSP, ESM
4 (2ª dosis)	M	1 10/12	-	15	0	0	16.4 (p50-85)	14.6 (p3-15)	15.2 (p15-50)	CPH, CSP, ESM	Ninguno

M: masculino, F: femenino, IMC: índice de masa corporal, p: percentila, Ciproheptadina: CPH, Metoclopramida: MTC, Esomeprazol: ESM, Cisaprida: CSP, Sucralfato: SCR.

Figura 1. Imágenes del gammagrama de vaciamiento gástrico.



CASO 1.
Vaciamiento 17%.
 Inicio del vaciado 3 min.
 Fin del vaciado 60 min.
 $T_{1/2}$ 188 min.
 $T_{0-T_{1/2}}$ 185 min.

CASO 2.
Vaciamiento 15%.
 Inicio del vaciado 0 min.
 Fin del vaciado 60 min.
 $T_{1/2}$ 211 min.
 $T_{0-T_{1/2}}$ 211 min.

CASO 3.
Vaciamiento 38%.
 Inicio del vaciado 13 min.
 Fin del vaciado 60 min.
 $T_{1/2}$ 77 min.
 $T_{0-T_{1/2}}$ 64 min.

CASO 4.
Vaciamiento 97%.
 Inicio del vaciado 51 min.
 Fin del vaciado 60 min.
 $T_{1/2}$ 264 min.
 $T_{0-T_{1/2}}$ 214 min.