



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Hospital General de México 55A
Unidad de Gastroenterología Edificio 107

"EFICACIA DE LA METOCLOPRAMIDA, CIMETIDINA Y
DOMPERIDONA EN PACIENTES CON ESOFAGITIS PEPTICA"

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

P r e s e n t a

Dr. FRANCISCO VAZQUEZ BUSTAMANTE

Asesor: Dra. Ma. ELENA ANZURES LOPEZ

Co-Asesor: Cr. FERNANDO BERNAL SAHAGUN



México

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

Febrero de 1984



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 está 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.

I N D I C E

Introducción.....	pág. 1
Generalidades.....	pág. 2
Etiología y Fisiopatología.....	pág. 2
Cuadro Clínico.....	pág. 4
Diagnóstico.....	pág. 5
Diagnóstico diferencial.....	pág. 8
Complicaciones.....	pág. 8
Tratamiento médico.....	pág. 10
Cirugía.....	pág. 11
Farmacología de los medicamentos que intervienen en el estudio.....	pág. 11
Hipótesis General	pág. 14
Implicaciones éticas y legales.....	pág. 14
Material y Métodos.....	pág. 16
Resultados.....	pág. 25
Análisis de Resultados.....	pág. 33
Conclusiones.....	pág. 35
Bibliografía.....	pág. 36.

I) INTRODUCCION

La finalidad de emprender un trabajo de éste tipo nació por la enorme cantidad de pacientes que día a día llega con Síndrome de Insuficiencia Cardiohiatal a la consulta externa del Hospital General de México SSA; ya sea en fase subaguda todavía o con francas complicaciones locales y sistémicas, provocando con dichas secuelas repercusiones serias sobre la economía familiar y nacional por el número de los días trabajo perdidos.

Se ha insistido en muchas ocasiones sobre la alta frecuencia dentro de la casuística gastroenterológica de la Esofagitis Péptica, pero a pesar de ello, existe todavía controversia en el manejo primario y selectivo que se deben particularizar en cada enfermo; reduciéndose con ello en forma significativa el daño continuo que sufre la mucosa esofágica por su temible agresor como es el contenido gástrico, formado esencialmente por ácido clorhídrico, pepsina, sales biliares y enzimas pancreáticas.

Finalmente queremos encontrar desde el punto de vista farmacológico el medicamento que mejores y mas rápidos resultados ofrezca a la población de escasos recursos en la República Mexicana que acude a la consulta de la Unidad de Gastroenterología; además de quitar la predisposición que pueda tener el clínico hacia tal o cual producto, influenciado por el material bibliográfico realizado en el extranjero y que de ninguna manera se ajusta completamente a la respuesta que pueda tener en nuestro medio.

II) GENERALIDADES:

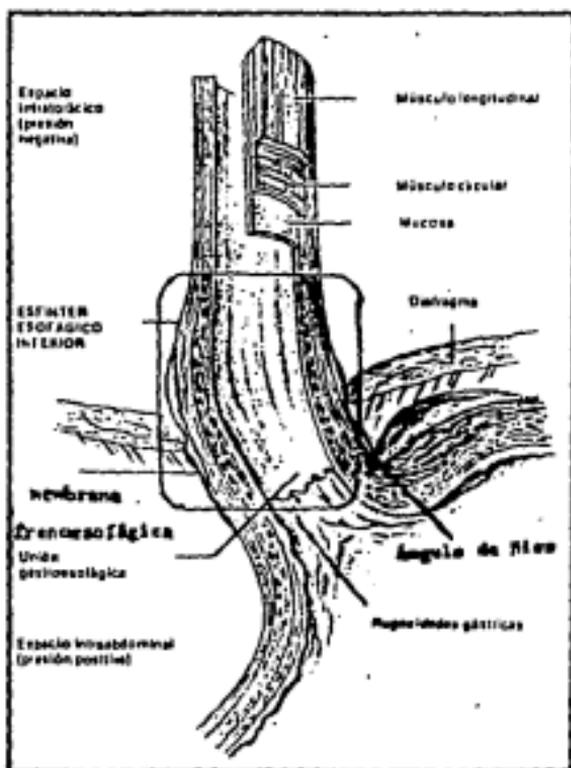
ESOFAGITIS PEPTICA

Con este término se conoce al estado inflamatorio de la mucosa del esófago, en diversos grados de severidad, propiciada por la INCOMPETENCIA del esfínter esofágico inferior para mantener su tono basal por encima de los 10 mmHg; permitiéndose con ello el reflujo de contenido gástrico hacia la luz esofágica. (25)(26).

Se sabe que la conservación del tono del esfínter esofágico inferior dentro de presiones eficaces es una de las condiciones para establecer la "barrera" contra el regreso del contenido del estómago tan perjudicial para el epitelio esofágico. (25). Otras causas serían estructuras anatómicas como son: la consistencia de las membranas frenoesofágicas, la calidad de la pinza diafragmática y las presiones positiva y negativa dentro del abdomen y tórax respectivamente. (ESQUEMA 1)(23).

En décadas anteriores se había inculcado en la fisiopatología de la esofagitis péptica a la presencia de hernia hiatal, misma que hoy en día se sabe que sólo es una coincidencia en el 75% de los pacientes con insuficiencia cardiohiatal. (23).

Finalmente es de hacerse notar que en ocasiones el clínico se olvida de situaciones catalogadas como banales, las cuales en un momento dado son causa adyuvante o definitiva en la presentación de la insuficiencia del esfínter esofágico inferior, como serían los antecedentes del



Localización anatómica del esfínter esofágico inferior (línea sombreada), que muestra la anatomía funcional de los esfínteres adyacentes.

ESQUEMA # 1

* cortesía S-K-F S.A. C.V.

tipo de profesión, esfuerzos intensos y prolongados, traumatismos abdominales y el uso prolongado de sonda nasogástrica. (23,25).

Los cambios anatómopatológicos desencadenados por el paso del contenido gástrico hacia el esófago van a estar determinados por la severidad y duración del mismo; distinguiéndose por lo tanto varias etapas evolutivas dentro de esta entidad, como son el adelgazamiento del epitelio escamoso y su engrosamiento de la zona basal hasta en un 80% de los casos.

La repetición de los fenómenos inflamatorios pueden dar lugar a pérdidas de sustancia por enfucelación de la mucosa, lesiones vasculares, hemorragias y en algunos casos formación exagerada de colágena con la consecuente estenosis del segmento esofágico afectado, lo cual sucede a menudo (25).

En varios pacientes la cronicidad del problema condiciona a fenómenos metaplásicos como el Epitelio de Barret, el mismo que cuando contiene células parietales es susceptible de sangrar. En la literatura mundial esta última lesión puede malignizarse en el 23% de los casos. En resumen, para la presentación de la esofagitis péptica y sus complicaciones es necesario el "desequilibrio" entre dos fuerzas; una constituida por factores DEFENSIVOS como el lavado salival, la velocidad del vaciamiento gástrico y capacidad de regeneración del epitelio esofágico. Por otro lado, el grupo de factores AGRESIVOS como el ácido clorhídrico, sales biliares, enzimas pancreáticas y la pepsina. (8).

II.-5 CUADRO CLINICO:

El síndrome de insuficiencia cardiocirculatoria para su mejor -

compreensión divide a sus síntomas y signos en tres grupos:

A) PRINCIPALES: denominados así por la constancia en su presentación, - lo forman: agruras, pirosis, regurgitaciones, eructos, mericismo, ruminación, - sialorrea, ptialismo, acedías, hipo y halitosis. (23).

B) SECUNDARIOS: los cuales señalan complicaciones dentro del mismo esfó- fago o en órganos vecinos, como son: hematemesis, melena, odinofagia, disfá- gia, otalgia, disfonía, ardor faríngeo, palpitaciones, precordalgias y acce- sos de tos. (23, 24, 25).

C) GENERALES: Estos indican repercusiones ya sistémicas en diverso gra- do de severidad, representados por: oliguria, pérdida de peso, glositis, quila- losis, parestias, parestesias, alopecia y manchas pelagroides. (23).

Como puede observarse, aunque no existan datos específicos a la -- exploración física en un paciente con esofagitis péptica no complicada - está es muy pródiga en sintomatología; por lo que su diagnóstico es fácil, no justificándose bajo ningún punto de vista el retraso en la detección - de éstos enfermos con la finalidad de instaurar su manejo médico adecua- do y así evitar secuelas y repercusiones sistémicas severas. (24).

II.2 DIAGNOSTICO:

Básicamente se establece mediante una historia clínica completa y con la sospecha por parte del clínico de la existencia en un momento dado del Síndrome de Insuficiencia Cardiohiatal. En ocasiones, el paciente es -- oligosintomático o hay confusión con patologías de estructuras adyacen--

tes como es el caso de la enfermedad coronaria, adquiriendo mayor relevancia el siguiente protocolo de estudio:

a) SERIE ESÓFAGO-GASTRO-DUODENAL:

En ella se buscaría la presencia o no de hernia hiatal, - la amplitud de la unión esófago-gástrica, el paso de pliegues del estómago por encima del hemidiafragma izquierdo, presencia de ondas terciarias en - el segmento inferior del esófago y finalmente otros datos de interés complementario como si existe descenso en la posición de pié de la hernia - hiatal asociada, además de la presencia o no de reflujo gastroesofágico en la fluoroscopia simultánea. (24).

b) MANOMETRIA Y DETERMINACION DEL pH ESOFAGICO:

Estos estudios son de utilidad extrema en este tipo de enfermos, ya que se mide con exactitud el tono basal del esfínter esofágico inferior; que como ya enunciamos anteriormente se encuentra por niveles - menores a los 10 mmHg. Las determinaciones del pH por arriba y abajo de la zona marcada como esfinteriana nos darán la pauta para saber si la acidez gástrica está presente en forma continua dentro de la luz del esófago. (24).

c) PRUEBA DE BERNSTEIN:

Indicada exclusivamente cuando existe duda si el dolor retroesternal del paciente se debe a espasmo del esófago o es debido a enfermedad oclusiva de las arterias coronarias. Se realiza con técnica ciega mediante la instilación de agua destilada mas ácido clorhídrico al .1N y otros 500cc. de solución salina en frascos separados. La molestia se presentará en caso de tener origen esofágico únicamente con la perfusión de

la solución compuesta de agua destilada y HCl al .1N,desapareciendo con el cierre de la misma o al introducir la solución fisiológica simple a través de la sonda de esofagocclisis.(9).

d) ESOFAGO-GASTROSCOPIA:

Estudio de gabinete de gran valor,ya que con él se demostrará la presencia o no de reflujo gastroesofágico al esfuerzo,la existencia de hernia hiatal,el tipo de unión esófago-gástrica,prolapso de la mucosa del estómago,presencia de eritema o ulceración de la mucosa y si hay zonas de estenosis.(9).

En forma adicional se podrán realizar tomas de biopsias en número y cantidad suficientes de la mucosa,además de la citología exfoliativa ante lesiones sospechosas de malignidad.(2,4,23,24).

e) QUINISMO GASTRICO:

Esta prueba por desgracia muchos clínicos le han restado importancia en la actualidad;pero cabe aclarar que es necesario llevarla acabo en personas con insuficiencia cardihiatal y en la cual se sospeche que exista enfermedad ulcerosa asociada.En nuestro país se realiza mediante comida de prueba e histamina como estimulante de la secreción gástrica(9).

f) GAMAGRAFIA DE ESOFAGO:

Aunque no está al alcance de la mayoría de nuestras instituciones es de utilidad saber que por medio de la administración de 300 ml -

de leche o solución ringer marcada con Tecnecio se puede apreciar el reflujo gastroesofágico en la cintilación.(3).

II.3 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

En este apartado deben tomarse en cuenta padecimientos en que como consecuencia de los mismos existe reflujo gástrico como serían principalmente la escleroderma, el hipotiroidismo, las pirosis y agruras del embarazo en su primer trimestre, la calasia infantil de los primeros meses de vida, algunos casos de ystrogenia como la administración de anti-colinérgicos en enfermos con estenosis pilórica y el uso de fajas ortopédicas con las que se provoca reflujo importante.(25).

Cuando se ha instalado en algún paciente la disfagia se hace necesario descartar otras entidades que también cursan con ella como son la acalasia y el espasmo difuso del esófago.(3).Es acuerdo casi general que en México la enfermedad coronaria es con mucho el principal diagnóstico de exclusión. (1).

II.4 COMPLICACIONES:

La Esofagitis Péptica es un padecimiento muy importante tanto por su frecuencia como por las complicaciones a que pueda dar lugar. Las mas trascendentes son:

A) ESTENOSIS ESOFAGICA:

Es para muchos gastroenterólogos la mas seria y molesta para el enfermo(1).La instalación de la disfagia dentro del cuadro clínico nos habla de una zona estenótica,por lo que mediante el estudio endoscópico

se debe biopsiar esta región con el objeto de excluir una neoplasia. Generalmente para estas alturas el enfermo requiere ya de dilataciones y cirugía.(2).

B) ULCERA PEPTICA DEL ESOFAGO:

Hay que sospecharla ante dolor xifoideo con la ingesta de alimentos muy fríos o calientes, en el postprandio inmediato y que no cede con el vómito sino por el contrario se puede exacerbar.(3).

C) SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO:

Comunente se presenta en cantidades pequeñas, refiriendo el enfermo evacuaciones melénicas y vómitos en posos de café; pero en algunos casos la hemorragia puede ser copiosa, meritiandose el internamiento del paciente.(12).

D) COMPLICACIONES RESPIRATORIAS:

Fundamentalmente en el tracto respiratorio superior se manifiestan por disfonía, ardor faríngeo y voz bitonal. Es frecuente que algunas personas despierten en la madrugada con disnea paroxística nocturna - debido al espasmo de la glotis en respuesta al reflujó. Smith y Cols. publican el caso de absceso pulmonar por neumonías de repetición secundarias a insuficiencia cardiopulmonar.(23,24).

E) EPITELIO DE BARRET :

La sustitución del epitelio escamoso por columnar en la mucosa esofágica había hecho pensar en la posibilidad de una etiología de origen congénito, pero se conoce hoy en día que es la incompetencia del esfínter esofágico inferior la que produce las "siembras" de células gástricas en forma ectópica. (15).

II.5 TRATAMIENTO MEDICO :

El objetivo del mismo debe estar encaminado a resolver los siguientes problemas:

I.-EVITAR EL REFLUJO GASTROESOFAGICO:

Se logra con dieta fraccionada para ulceroso, disminución de peso, elevación 15 cm. en la cabecera del enfermo, evitar el uso de fajas y ropa muy ajustada, suspensión de la ingesta de alcohol, café, chocolate, y anovulatorios orales, además de no realizar ejercicios abdominales. En cuanto al cigarro debe de estar proscrito definitivamente. (24).

II.-AUMENTAR EL TONO DEL ESFINTER ESOFAGICO INFERIOR:

Por conducto de dietas con adecuado aporte proteico y escaso contenido en grasas, antiácidos, metoclopramida, betanecol y doperidona. (16).

III.-NEUTRALIZAR O INHIBIR LA PRODUCCION DE ACIDO CLOR-

HIDRICO:

Lo primero se logra con dosis suficientes de antiácidos, en cuanto a la inhibición es posible con el empleo de bloqueadores de los receptores H-2; como la cimetidina y ranitidina, a dosis de 1.2 gr. y 300 mgrs. en 24 hrs respectivamente. (10, 16, 17, 18, 28).

II.6 CIRUGIA :

Sólo se reserva para los casos en que no exista buena respuesta al manejo médico de 3 a 6 semanas o debido a la presentación de una de las complicaciones. Existen múltiples técnicas para corregir el reflujo gastroesofágico y la hernia hiatal cuando ésta se asocia, debiéndose seleccionar la que mejores resultados y experiencia le hayan proporcionado al cirujano. (24).

En la Unidad de Gastroenterología del Hospital General de la S.S.A. es el consenso de la mayoría de sus cirujanos que la plastia de hiato con hemifunduplicatura anterior o posterior es el procedimiento más eficaz tanto en el postoperatorio inmediato como el tardío. Ramos L. (27).

III) FARMACOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS QUE INTERVIENEN EN ESTE ESTUDIO:

*DOMPERIDONA:

Sintetizada en 1974 por los Laboratorios Janssen en Bélgica. Se le conoce como "modulador" del peristaltismo gastrointestinal. Por la imposibilidad que tiene para atravesar barrera hematoencefálica está al parecer exenta de efectos indeseables sobre el sistema nervioso central. Su mecanismo de acción se lleva a efecto por el bloqueo DOPAMINERGICO que ejerce a nivel periférico. (16,18,20).

En estudios hechos con humanos se encontró importante aumento en las presiones de las presiones en reposo del esfínter esofágico inferior, por lo que hubo mejoría en pacientes con esofagitis péptica (18,20).

La domperidona no actúa directamente sobre la secreción gástrica pero sí incrementa a más del doble la velocidad del vaciamiento del estómago. Las vías de administración son la parenteral, oral y rectal. El pico de acción máxima se alcanza como promedio a las 2 hrs., en el 91% se encuentra unida a la albúmina, se metaboliza en hígado y riñón. Hasta el momento sus indicaciones son como antiemético y en pacientes con insuficiencia cardiopulmonar. (18,20).

En la literatura se encuentra reportado un caso de muerte súbita en un paciente con arritmia ventricular y CA de esófago a quien se le administró domperidona intravenosa a razón de 100 mgrs. en 24 hrs. con el propósito de controlar los vómitos producidos por la quimio y radioterapia. (18,19). Los efectos colaterales de este medicamento son leves como cuadros diarreicos y cefaleas, los cuales ceden totalmente con la suspensión de la droga. (18).

*) METOCLOPRAMIDA :

Fue sintetizada en 1973 por laboratorios Carnot como antiemético. Se le conoce también como "estimulante" del peristaltismo gastro enteral; produce alivio importante en pacientes con esofagitis péptica al aumentar el tono basal del esfínter esofágico inferior. Las vías de administración son la oral y parenteral, se encuentra unida a la albúmina en un 95% se metaboliza en hígado y riñón. Atraviesa barrera hematoencefálica por lo que produce fenómenos extrapiramidales, somnolencia, depresión, impotencia sexual y pérdida de la libido. La dosis recomendada es de 30 a 60 mgrs. V.O. en 24 hrs. dividida en tres tomas antes de los alimentos. Para la vía parenteral es la mitad de la dosis anterior. (4).

*) CIMETIDINA:

Siendo la sucesora de la metiamina desde 1972 en que se le descubrió por los Laboratorios Smith-Kline and French. revolucionó el arsenal terapéutico para la enfermedad ácido péptica. Su acción es directamente sobre la secreción gástrica al bloquear los receptores histaminérgicos tipo II. (5,6,7).

No parece tener efecto directo sobre el tono basal del esfínter esofágico inferior en los humanos. (5). Aunque, varios autores aseguran su utilidad en el tratamiento de la esofagitis péptica. (10,11,13).

La utilidad de esta droga se basa en la disminución de la acidez gástrica. Su vía de administración es la oral y parenteral, el pico de actividad máxima se alcanza a las 2 hrs. (13). Su metabolismo se realiza en hígado y riñón. La encontramos unida en un 93% a la albúmina. Los efectos secundarios reportados por su uso son ginecomastia, impotencia sexual, neutropenia, depresión y atopia. En pacientes nefróticas está contraindicada por el incremento de creatinina que provoca. (10). Todas las alteraciones anteriores son producidas con períodos mayores de 6 meses de ingesta.

La dosis que se recomienda es de 1.2 a 2.4 gr. en 24 hrs. tanto por vía oral como parenteral, fraccionándose en 4 tomas, antes de los alimentos. En resumen; sus indicaciones actuales son: enfermedad ulcerosa, síndrome de Zollinger-Ellison, esofagitis péptica, pancreatitis aguda y como profilaxis para úlceras de stress. (10).

IV) HIPOTESIS GENERAL:

Basándonos en los conceptos fisiopatológicos de la esofagitis - por reflujo, sabemos que es la incompetencia del esfínter esofágico inferior y la acidez gástrica las responsables del daño crónico sobre la mucosa del esófago anatómicamente desprovista para soportarlo.(3). Por lo anterior, esperamos teóricamente que aquella droga que contrarreste estas dos eventualidades, como es el caso de la cimetidina, sea la que mejores resultados obtenga en nuestro estudio, sobre aquellos medicamentos -- que únicamente elevan el tono basal del esfínter esofágico inferior, como por ejemplo son la metoclopramida y domperidona.(13,14).

Tal vez ,la eficacia de los bloqueadores de los receptores -- H-2 se deba al incremento de los niveles séricos de Gastrina, hormona antral que ha demostrado en animales de experimentación tener efectos positivos en la conservación de presiones esfinterianas por arriba de los 12 mmHg. (1,3,11,15),(VER ESQUEMA #2).

V) IMPLICACIONES ETICAS Y LEGALES :

Durante la selección de los enfermos siempre se consiguió -- su autorización para ser incluidos en este estudio, advirtiéndoles a -- cada uno de ellos desde el inicio que el medicamento que se le iba administrar ya había sido experimentado en animales, voluntarios y otros pacientes años antes, por lo que su toxicidad era mínima y conocida.(3). Además de lo anterior, se les hizo ver que su colaboración, constancia y -- disciplina serían imprescindibles para la buena monitorización de su padecimiento.

En cuanto a los efectos indeseables se advirtió que a la ----

ESQUINA 2
 MODULACION DEL TONO DEL ESPINTER GASTRICO INFERIOR (S.E.I.-).

MODULADOR	INCREMENTAN EL TONO DEL S.E.I.-	DISMINUYEN EL TONO DEL S.E.I.-
pH GASTRICO	ADMINISTRACION DE ANTIACIDOS INGESTACION DE ALCALIS.	INGESTACION DE ACIDOS. SECRETAGOGOS:CAFEDINA NICOTINA,CARBOHIDRATOS.
ALIMENTOS	RICOS EN PROTEINAS	RICOS EN GRASAS CHOCOLATE. TRINADO ALCOHOL.
HORMONAS	GASTRINA	CHOLECISTOKININA SECRETINA GLUCAGON INCREMENTO EN PRODUCCIONES: /SERENAS /ANTICONCEPTIVOS.
AGENTES FARMACOLOGICOS	COLINERGICOS ALFA-ADRENERGICOS METOCLOPRAMIDA AMIDOPAMIDRICOSES(DOMPERIDONA) ⁸	ANTICOLINERGICOS ANTAGONISTAS ALFA-ADRENERGICOS. XANTINAS
CIRUGIA	HILL,ROSSER,BELLET Y MARK IV	CRUONICOMIA DE HILLER. MODIFICACION RECIENTE. GASTROENTEROLOGY,SONNENWALD G. 1983.

presentación de alguno de ellos, el paciente debería de acudir lo antes posible con el experimentador para solución y registro del problema.

Cuando se contó con la colaboración de los laboratorios responsables de los medicamentos en ensayo, se les administró gratuitamente a los enfermos. Cabe señalar que sólo la domperidona en la literatura tiene registrada una muerte por empleo de dosis equivalentes a los 100 mgrs. intravenosos para el control de la emesis en un paciente con CA esofágico y al cual se le estaba dando quimio y radioterapia. (19).

VI) MATERIAL Y METODO :

VI.1 CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA :

Se seleccionaron treinta enfermos en la consulta externa de Gastroenterología del Hospital General de México SSA, con el diagnóstico confirmado por clínica y estudios de gabinete de esofagitis péptica.

El periodo de reclutamiento comprendió del 10. de julio de 1983 al 15 de diciembre del mismo año. De los treinta (100%) dieciocho fueron hombres y doce (40%) mujeres; la edad mínima registrada fue de 18 y para la máxima 68 años respectivamente.

Desde la presentación del protocolo se establecieron las siguientes condiciones de ingreso a nuestro estudio:

1o.-Deben ser pacientes que se encuentren entre la segunda y séptima décadas de la vida.

2o.-La forma de clasificarlos será en tres grupos iguales denomi-

nados a partir de este momento,GRUPO A a los pacientes manejados con domperidona,GRUPO B a los que se les administró cimetidina y GRUPO C a los tratados con metoclopramida.

4o.-Los enfermos se distribuirán en cualquiera de los grupos al azar.

5o.-El experimentador y cada paciente sabrán desde el comienzo del tratamiento el nombre,utilidad y farmacocinética del medicamento seleccionado.

6o.-Todo paciente femenino no debe estar embarazada.

7o.-Ningún enfermo con insuficiencia cardiocistal debe presentar en forma asociada enfermedad ácido péptica activa o en remisión.

8o.-Cada paciente seleccionado debe estar exento de otras enfermedades que ameriten el uso de otros fármacos.

9o.-En caso de descubrirse enfermedad coronaria con insuficiencia cardiocistal en el mismo sujeto,éste saldrá del trabajo.

10o.-Se excluirán de esta tesis todas las personas en quienes se diagnostiquen otras enfermedades gastrointestinales que puedan ensuciar o modificar el cuadro clínico de la esofagitis péptica.

11o.-Al término del seguimiento clínico,radiográfico y endoscópico,cada paciente será devuelto a su médico tratante para su ulterior valoración del manejo médico o quirúrgico.

12o.-En circunstancias en las que se pueda regular el tratamiento,el paciente deberá firmar de recibido para efectos de control ante los laboratorios donantes.

13o.-Solo las personas responsables de esta tesis podrán exentarse del pago de la segunda endoscopia o rebajarla al 50% de su costo real.

VI.2 EQUIPO EMPLEADO:

El estudio radiográfico en todos nuestros casos se realizó con el equipo móvil Sideraph, el cual además tiene tomógrafo lineal y fluoroscopia; todo esto dentro del gabinete de rayos X de la Unidad de Gastroenterología del Hospital General de México SSA. La Dra. Martha Guisasa Rasgado fue la responsable de la interpretación de cada uno de los estudios requeridos.

Se utilizó bario diluido de mediana densidad en una cantidad aproximada a los 400 cc por paciente. Fueron tomadas suficientes panorámicas del esófago y hiato en posiciones de pié, decúbito dorsal y oblicuas.

La fluoroscopia se reportó con cada estudio, sólo en contadas ocasiones fue necesario realizar maniobras especiales para poner de manifiesto el reflujo (por ejemplo: la del sifón).

La esofagogastroscofia inicial se practicó en el Departamento de endoscopia de nuestra unidad por el Dr. Fernando Bernal Sahagún, previa valoración de la serie esófago-gastro-duodenal. Se utilizó el esofagoscopio EFB-2 con visión frontal marca Olympus. Durante el procedimiento anterior se tomaron 4 biopsias distintas de lesiones inflamatorias o ulcerosas de la mucosa, sólo cuando existía gran sospecha de malignidad se hacía la citología exfoliativa. Al mes nuevamente se practicó endoscopia de control.

La interpretación de las biopsias corrió a cargo del Jefe de patología quirúrgica Dr. A. Rodríguez Alcaine, también dentro de nuestro hospital.

Finalmente la hoja de encuesta clínica con los hallazgos radiográficos, histopatológicos y endoscópicos fue impresa por el personal administrativo de nuestra unidad. A todos los pacientes se les entregó al inicio de su control una dieta fraccionada para ulceroso junto con medidas higiénicas elaborada por el maestro Chárvel (q.e.p.d) y cols. desde hace varios años, misma que se ajustó en forma particular y dinámica a cada caso.

VI.3: DISEÑO DEL TRABAJO:

Por considerarlo el mas idóneo para nuestra tesis, desde el principio se acordó que como primera característica tendría que ser ABIERTO, ya que tanto el paciente como el experimentador saben desde el comienzo el nombre y características del medicamento seleccionado para el primero. Segundo, debía ser PROSPECTIVO porque se decidió evaluar resultados a futuro. Tercero, lo definiríamos como LONGITUDINAL al evaluar en tres ocasiones mas cada uno de los 22 síntomas y signos de insuficiencia cardiocirculatoria por enfermo. Por último sería ANALITICO por el papel activo que jugó el experimentador durante su desarrollo.

VI.4: TERMINOLOGIA CLINICA EMPLEADA:

Para el seguimiento clínico a que se sometieron estos pacientes, se utilizó ciertos conceptos que a continuación son enunciados:

*) GRAVE (G) o +++ : para aquel síntoma o signo que se presentaba en forma continua todos los días.

*)MODERADO (M) o ++ :para cuando un síntoma o signo se manifiesta de tres a cuatro días por semana y era incapacitante.

*)LEVE (L) o + :con el objeto de señalar a un síntoma o signo que se presentaba en forma fugaz.

*)ASINTOMATICO (A) o — :en el caso de que el paciente no sufriera la molestia.

VI.5 METODOLOGIA:

El orden que seguimos en este trabajo ya seleccionado el paciente comprendió dos ETAPAS, las cuales describiremos a continuación:

ETAPA INICIAL: Comenzó desde el llenado de las formas de encuesta clínica, radiológica, histopatológica y endoscópica (VER FORMAS ANEXAS). Una vez que al paciente se le asignó grupo por el azar; le fue entregada la hoja de la dieta para ulceroso y medidas generales. (VER FORMA ANEXA).

Si el enfermo pertenecía al grupo A se le prescribió domperidona (MOTILIUM) a razón de 10 mgrs. V.O. media hora antes de los alimentos por un mes. En caso de encontrarse en el grupo B se le mandó 300 mgrs. de cimetidina (TAGAMET) V.O. después de los alimentos y antes de acostarse por cuatro semanas.

Finalmente, para los enfermos del grupo C les fue administrado 10 mgrs. de metoclopramida (PRINPERAN) V.O. media hora antes de los alimentos por el mismo lapso que los dos grupos anteriores.

I.-FICHA DE IDENTIFICACION:

HOJA No. 1

NOMBRE: _____ L. DE ORIGEN: _____
 SEXO: _____ L. de RESIDENCIA: _____
 EDAD: _____ FECHA DE INGRESO: _____
 NO. EXPEDIENTE: _____ FECHA DE EGRESO: _____
 OCUPACION: _____ NO. DE CASO: _____
 MEDICO TRATANTE: _____ EDO. CIVIL: _____

II.-MEDICAMENTO DE ENSAYO:

a)DOMPERIDONA b)CINETIDINA c)METOCLOPRAMIDA

III.-CUADRO CLINICO:

SINTOMATOLOGIA	1a.SEMANA	2a.SEMANA	3a.SEMANA	4a.SEMANA
AGURRAS				
PIRROSIS				
REGURGITACIONES				
ERUCTOS				
HIPO				
ACEDIAS				
NERCISMO				
RUJACION				
HALITOSIS				
PTIALISMO				
SIALORREA				
ODINOFAGIA				
MECANOFAGIA				

IV.-COMPLICACIONES CLINICAS:

SINTOMATOLOGIA	1a.SEMANA	2a.SEMANA	3a.SEMANA	4a.SEMANA
DISFAGIA				
HEMATEMESIS				
MELENA				
TOS				
PALPITACIONES				
PRECORDALGIAS				
DISPNEA				
PARINCLITIS				
CITALGIA				

Superviso
 Sr. Vizcarra J.B.
 2/11/22

-10-
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SSA
UNIDAD DE GASTROENTEROLOGIA.
PROTOCOLO DE TESIS.

HOJA No. 2

V.- SERIE ESOFAGO-GASTRODUCDENAL:

FECHA DEL ESTUDIO: _____ RADIOLOGO: _____

LUGAR DEL ESTUDIO: _____ No. REPORTE: _____

***SE REPORTA:**

- a) EXISTEN DATOS DIRECTOS O INDIRECTOS DE H. HIATAL? SI() NO().
- b) EN LA FLUOROSCOPIA HAY REFLUJO GASTROESOFAGICO? SI() NO() .
- c) EN LA SEGD HAY DATOS DE COMPLICACIONES? SI() NO().

VI.-ESOFAGOGASTROSCOPIA:

FECHA DE 1a. ENDOSCOPIA: _____ FECHA DE 2a. ENDOSCOPIA: _____

ENDOSCOPISTA: _____ ENDOSCOPISTA: _____

HALLAZGOS ENDOSCOPICOS	1a.ENDOSCOPIA	2a. ENDOSCOPIA
ZONAS DE ESOFACITIS		
TIPO DE UNION E-G.		
EXISTE H. HIATAL		
ULCERACIONES ESOFAGICAS		
HIATO INCONTINENTE		
REFLUJO GASTRO-ESOFAGICO		
PROLAPSO DE MUCOSA GASTRICA		
ESTENOSIS		

VII.-BIOPSIA TRANSENDOSCOPICA.

FECHA DE LA TOMA: _____ NO. REPORTE: _____

- *) EXISTEN CAMBIOS INFLAMATORIOS EN EL EPITELIO ESOFAGICO? SI() NO().
- *) HAY CAMBIOS ULCERATIVOS ? SI() NO().
- *) SE OBSERVO CAMBIOS FIBROTICOS EN EL EPITELIO ESOFAGICO? SI() NO().

REALIZO EL ESTUDIO: _____ JERARQUIA: _____

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.A.
 UNIDAD DE GASTROENTEROLOGIA C.147

ALIMENTOS PROHIBIDOS

CAPI DE RES O TERREÑA ASADA O COCIDA.	SOPAS DE CREMA HECHAS EN CASA SIN CALDO NI COMIDITA.
POLO COCIDO O ROSTIZADO SIN EL PELLEJO.	CAJON DE PAJON O LENTEJA.
JAYON COCIDO DE PIERNA.	SOPAS DE PASTA SECA CON QUESO Y MANTEQUILLA SIN JITONATE.
PESCADO FRESCO, A LA PARRILLA, AL HORNO O COCIDO.	PURULS DE VENIARRAS (PAPA, ZANAHORIA, CAMOTE, CHICHARRO).
MARIPOSA AL NATURAL, CON POCO LENO.	AGUACATE Y JITONATE CRUDOS.
CUSCUS SUAVES, MARCHEGO, QUESILLO DE GARCACA, CHIHUAHUA, ASADERO.	FRUTAS FRESCAS O JUGO DE FRUTAS FRESCAS QUE NO SEAN ACIDOS.
LECHE HERVIDA Y DESHATADA.	JUGOS DE FRUTAS ACIDAS MEZCLADOS CON AGUA SIN AZUCAR.
CREMA, NATA Y MANTEQUILLA DOS VECES POR SEMANA.	AGUA NATURAL O AGUA MINERAL SIN GAS.
MARGARINA AL GUSTO.	PAN BLANCO SUAVE, POCO.
NUEVOS AL GUSTO SIN CHILE NI TOCINO DOS VECES POR SEMANA.	TOYILLA DE MAIZ O HARINA SUAVES, POCO.
ARROZ BLANCO SECO.	GALLETAS SALADAS

ALIMENTOS PROHIBIDOS

AJO	CALDOS DE CARNE	FRIANGAS	PAN DE DULCE
ALCOHOL	CONSONE	FRIURAS	PASTELES
ANTOJITOS	CHILE	FRUTAS ACIDAS	REFRESCOS
ATOLES	CHOCOLATE	GUISADOS	SALSAS
AZUCAR	DULCES	JITONATE GUIASADO	SOPAS DE PASTA
BIZCOCHOS	EMBUTIDOS	JUGO DE CARNE	HECHAS CON CALDO.
CAFE SOLO	ENCURTIDOS	JUGOS DE FRUTAS ENLATA	TAMALES
CAFE CON LECHE	INLATADOS	DOS.	TE NEGRO
CEBOLLA	ESPECIES	MAYONESA	MIEL DE ABEJA
TOCINO			

NECIDAS HIGIENICAS

COMER SENTADO	NO HACER EJERCICIOS ABDOMINALES
HACER SOBREMESA	NO AGACHARSE DOBLANDO LA CINTURA
COMER A HORAS FIJAS	NO MERENDAR CAFE CON LECHE Y PAN
MASTICAR BIEN Y DESPACIO	CENAR ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL
TOMAR LOS LIQUIDOS A TRAGOS PEQUEÑOS	NO LEVANTAR NI MOVER OBJETOS PESADOS
NO TOMAR ALIMENTOS MUY CALIENTES	NO USAR SOPA MUY APRETADA EN ADOBER
NO INGERIR LIQUIDOS ABUNDANTES CON LOS ALIMENTOS.	LEVANTAR LA CABECERA DE LA CAMA
NO COMER A SACIARSE	TRICENTA CENTIMETROS.
SEPARAR UNA COMIDA PRINCIPAL DE OTRA SEIS HORAS.	NO ACOSTARSE ACABANDO DE TOMAR ALIITEH
	TOS, ESPERAR DE DOS A TRES HORAS.

Chárvel M. (q.e.p.d.).

Como prozedio a los dos días después de haber practicado la serie e--
sófago-gastro-duodenal se realizó la primera endoscopia con biopsias y-
Papanicolaou cuando fue necesario. Todos los hallazgos tanto radiológicos
como los producidos por la endoscopia se vaciaron en las formas diseña-
das especialmente para ese fin.

Una semana después se recibía el reporte de anatomía patoló-
gica, mismo que se transcribiría en la hoja para ello. Con todo lo ante-
rior finalizaba esta fase inicial de nuestro trabajo.

ETAPA COMPLEMENTARIA: Esta daba inicio con las subsecuentes
entrevistas a las que se sometió cada paciente, haciéndose hincapie en el
buen uso que tenía que hacer del medicamento y medidas generales que se -
le habían proporcionado.

Al término de la cuarta semana de tratamiento se ordenó de in-
mediato la segunda endoscopia, la cual puramente descriptiva, sin toma de -
biopsias, nada mas serviría de control. Aclaramos que no se pudo contar con
la determinación manométrica y de pH esofágico por encontrarse descompues-
to el aparato.

La clasificación clínica subjetiva de cada uno de los 22 sínto-
mas y signos de la insuficiencia cardiocistal se hizo en base a la termi-
nología expuesta en el capítulo anterior.

VII) RESULTADOS:

El aspecto epidemiológico de nuestro estudio reveló que el sexo masculino (60%) fue mas afectado con respecto al femenino (40%), calculandose una relación de 1.3 : 1 respectivamente. La edad mínima registrada fue de 18 años y la máxima de 68. Se encontró la moda en 37, la mediana en 40.3 y la media aritmética en 42 años.

Debido a la imposibilidad para manejar los resultados en 4 - determinaciones de los 22 signos y síntomas de la insuficiencia cardiopulmonar y sus complicaciones, no tomaron en cuenta los cuatro mas CONSTANTES y REPRESENTATIVOS de esta entidad, como son : las agruras, pirosis, regurgitaciones y los eructos.

VII.1 Interpretación de las Gráficas Obtenidas:

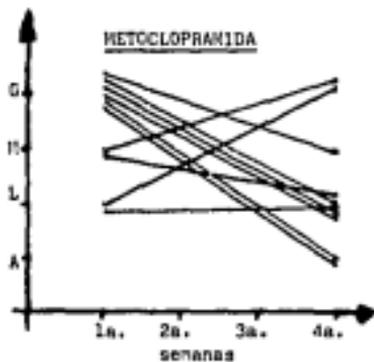
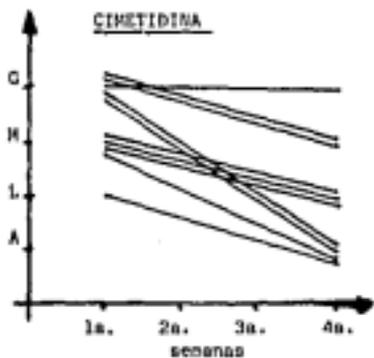
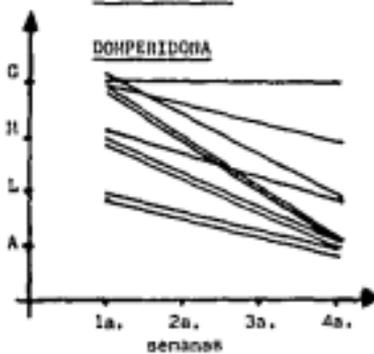
1.-GRUPO A: Los pacientes manejados con la domperidona mostraron una buena respuesta en el alivio de agruras, pirosis y regurgitaciones. En cuanto a los eructos, este conjunto de enfermos mostró una respuesta aceptable.

2.-GRUPO B: Las personas a quienes se les administró cimetidina presentaron excelente respuesta en la desaparición de las agruras y pirosis durante todo el tratamiento; pero en cuanto a sus eructos y regurgitaciones su evolución fue mala.

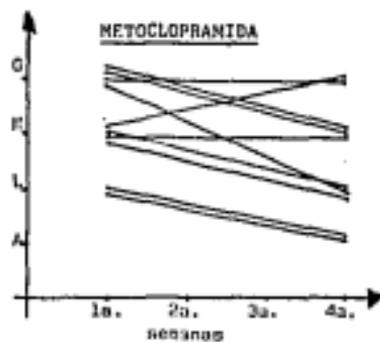
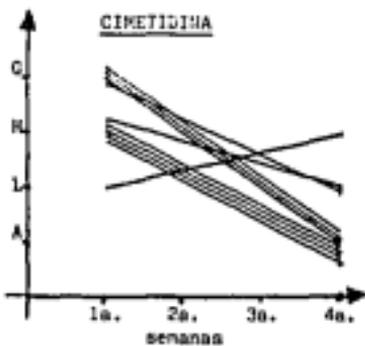
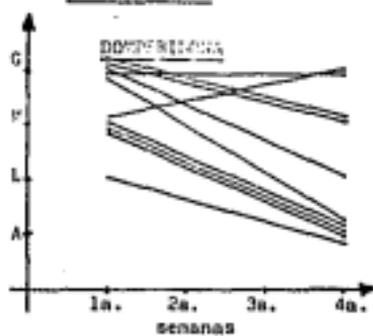
3.-GRUPO C: Aquí la metoclopramida mejoró aceptablemente los eruc-

VII.1.1: GRAFICA No. 1

AGEURAS

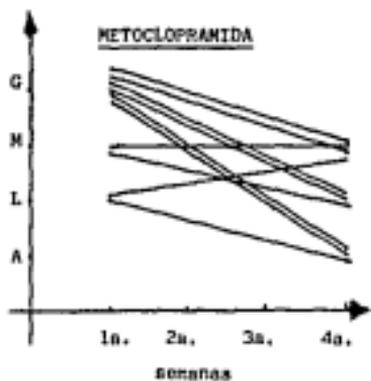
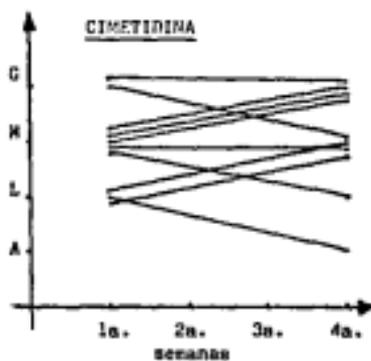
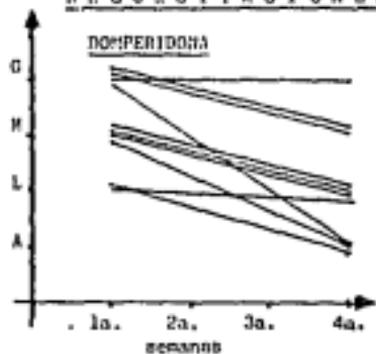


GRAFICA No. 2

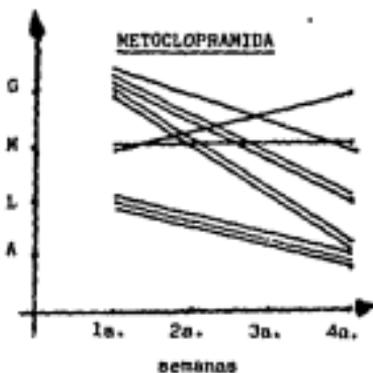
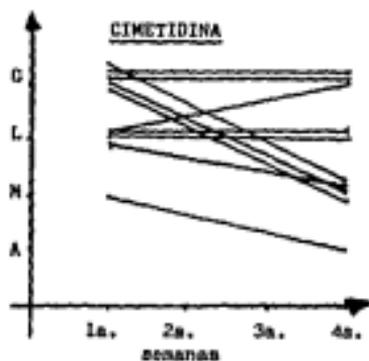
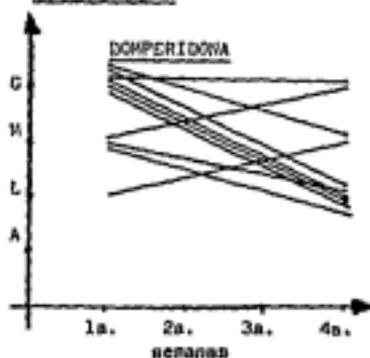
PIROSIS

GRAFICA No. 3

REGURGITACIONES



ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA



tos y regurgitaciones de los pacientes a quienes se les aplicó, pero los resultados encontrados para las agruras y pirosis fueron cuantitativamente inferiores con respecto a los obtenidos con el uso de la domperidona.

VI.2: Efectos secundarios:

De los treinta (100%) pacientes manejados, sólo presentaron efectos indeseables en grado leve a moderado, nueve de ellos (30%), mismos que cedieron totalmente con la suspensión temporal del medicamento. (VER CUADRO SIGUIENTE):

Medicamento	No. Casos	Tipo E. Secundario	Porcentaje
DOMPERIDONA	1	diarrea	3.3%
CINETIDINA	4	urticaria (2) y depresión (2)	13.3%
NETOCLOPRAMIDA	4	somnolencia (3) y p. líbido (1)	13.3%
TOTALES:	9	9	29.9%

VII.3 : Fracasos Clínico-Terapéuticos:

Durante los seis meses de captación de pacientes iniciaron 47 personas el tratamiento específico para su esofagitis péptica, desertando 17 de ellas (36.2%); las diferentes causas de dicha eventualidad se analizan en el ESQUEMA # 3. Al completarse los seis meses estipulados restaron treinta casos que al final fue con los que se trabajó.

ESQUEMA # 3

motivo de abandono	No. pacientes	porcentaje
suspensión voluntaria del tratamiento.	6	35.29%
temor a la 2a. endoscopia.	4	23.52%
cambio de residencia	2	11.76%
desano de embarazo	2	11.76%
ingesta de otros fármacos	3	17.64%
TOTALES :	17 (100%)	99.97%

En forma inesperada para el experimentador, ocho (26.6%) de los treinta enfermos (100%) se les tuvo que prolongar por dos semanas más el tratamiento de su esofagitis péptica, al presentar cuadro cólico secundario a parásitos intestinales durante el estudio.

Los coproparasitoscópicos de "control" practicados revelaron:

- +) Quistes de E. Histolytica.....6 pacientes.
- +) Quistes de Giardia Lamblia.... 1 paciente.
- +) Huevecillos de Ascaris Lubricoides....1 paciente.

*NOTA: los coproparasitoscópicos iniciales en todos los pacientes eran NEGATIVOS.

VII.4 RADIOLOGIA:

En la serie esófago-gastro-duodenal efectuada en nuestros enfermos se reportaron los siguientes hallazgos: (VER TABLA ANEXA).

Hallazgo Radiológico	No. pacientes	porcentaje
hernia hiatal	25	83.33%
reflujo gastroesofágico por fluoroscopia	27	90.00%
COMPLICACIONES	3:estenosis (2) úlcera (1)	10.00%

Es importante recalcar que en dos pacientes (6.6%) además del estudio radiológico convencional (S.E.G.D.), hubo de tomarse tele de - torax por cuadros de neumonías de repetición secundario a broncoaspiraciones nocturnas.

VII.5 HISTOPATOLOGIA:

Los hallazgos emitidos en las biopsias que se lograron en la primera endoscopia fueron los siguientes. (VER TABLA ANEXA).

Hallazgo Anatomopatológico	No. casos	porcentaje
esofagitis simple	27	90%
ulceraciones	12	40%
fibrosis	1	3%

VII.6 ENDOSCOPIA :

En las dos ocasiones que se realizó en cada enfermo, se describieron observaciones constantes como son: tipo de unión esófago-gástrica y -- la existencia de hernia hiatal asociada. Además otras variables, llamadas -- así por la susceptibilidad de modificarse entre el primer y segundo estudio, como por ejemplo: zonas de esofagitis y ulceraciones de la mucosa.

Los hallazgos se analizan en la TABLA ANEXA.

hallazgo endoscópico	No. casos 1a. endosc.	No. casos 2a. endosc.
esofagitis	29 (96.6%)	10 (33.3%)
tipo de unión esofago- gástrica.	8 Circular(26.6%) 22"Z"(73.3%)	IGUAL
hernia hiatal	26 (86.6%)	IGUAL
ulceraciones	14 (43.3%)	6 (20%)
quinto incontinente	26 (86.6%)	7(23.3%)
reflujo gastroesofágico	27 (90%)	6(20%)
prolapso de mucosa gá- strica	15 (50%)	7 (23%)
estenosis	2 (6.6%)	2 (6.6%)

IX) ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:

Los datos que resultaron en la sección epidemiológica de este - trabajo no muestran grandes variaciones con respecto a los reportados en otras publicaciones, por lo que sólo confirmamos que la frecuencia y distribución de la esofagitis péptica en México está determinada por factores puramente individuales y de índole ambiental a que está sujeto el individuo en determinada época de su vida (entre la segunda y séptima década).

También mencionaremos que los casos más graves detectados en nuestra encuesta correspondieron a personas mayores a los 55 años de edad posiblemente debido a la cronicidad de su padecimiento.

En cuanto a la confrontación terapéutica, contra lo que esperábamos, fue la DOMPERIDONA la más eficaz en el control de la sintomatología de la insuficiencia cardiorrenal, tanto por su rapidez como por su menor grado de toxicidad.

En segundo término la metoclopramida logró buen control en el cuadro clínico de la esofagitis péptica; su desventaja con respecto a la doxeridona es que con ella se presentaron efectos colaterales importantes - como la somnolencia y pérdida de la libido. Por lo que toca a la cimetidina a pesar que se esperaba mejor respuesta con su empleo, ésta no pudo contrarrestar las regurgitaciones y los eructos en forma aceptable.

Por lo anterior, parece ser que aquellos medicamentos que estimulan en forma directa el tono basal del esfínter esofágico inferior y la velocidad del vaciamiento gástrico SON LOS MAS EFICACES. En cuanto a la cimetidina nuevamente, ésta provocó efectos secundarios mínimos como atopía y depresión posiblemente por la brevedad de su empleo.

Un hecho sobresaliente fue la inesperada "contaminación" de ocho pacientes durante su tratamiento por parásitos intestinales, teniéndose como consecuencia de ello el empeoramiento en su cuadro clínico inicial de insuficiencia cardiopulmonar. Esta última eventualidad nos hace proponer la respuesta en forma de "síncicio" funcional por parte de todo el tubo digestivo con el propósito de explicar esas repercusiones a distancia propias de la inervación y musculatura gastrointestinal ante un agente agresor.

Ahora, si nosotros analizamos el número de deserciones vemos que es alto el porcentaje (mas del 50%), destacándose las razones muy propias de nuestra gente como lo son el abandono por voluntad propia del medicamento seleccionado y el tener a una segunda endoscopia.

Si observamos con detenimiento los resultados radiográficos, endoscópicos e histopatológicos nos daremos cuenta de su estrecha correlación entre sí, como es el caso del hallazgo de la hernia hiatal y esofagitis por reflujo en mas del 85% de los enfermos. En general podemos afirmar que con el manejo conservador y el fármaco seleccionado hubo mayoría corroborado por la segunda endoscopia, concluyéndose que en la mayoría de los pacientes la cirugía debe esperar.

X) CONCLUSIONES :

1a.-No hubo diferencia en la frecuencia,distribución por sexos y el rango de edades para la esofagitis péptica en nuestro estudio en comparación con la literatura al respecto.

2a.-La asociación de esofagitis por reflujo y hernia hiatal la encontramos en el 86.6% de nuestros enfermos seleccionados.

3a.-La domperidona por sus características farmacológicas demostró ser el medicamento mas eficaz en el control de la sintomatología de la insuficiencia cardihiatal, en comparación con la cimetidina y metoclopramida.

4a.-La cimetidina parece no tener efecto importante sobre el tono del esfínter esofágico inferior.

5a.-En el futuro, se debe tomar en cuenta el comportamiento como verdadero "puñicio" funcional al tubo digestivo en respuesta a determinada patología en cualquiera de sus niveles.

6a.-la radiología y la endoscopia son métodos de gabinete imprescindibles en el diagnóstico de la esofagitis péptica.

7a.-la buena respuesta al manejo médico en la mayoría de los pacientes reduce significamente las indicaciones para tratamiento quirúrgico.

8a.-A pesar de ser sencillo el diagnóstico clínico del síndrome de insuficiencia cardihiatal, todavía vemos serias complicaciones por el retraso en su detección oportuna.

XI) B I B L I O G R A F I A :

- 1) Jones R., Treatment of reflux esophagitis, *Scand Gastroen (suppl.)* -- 79:106-119.1982.
- 2) Richardson T., Medical Management of reflux esophagitis, *Ninerv Med* 10:73(43):3041-48.1982.
- 3) Clemens A., Medical Therapy of reflux esophagitis; *Ann Intern Med*, - 93(5):926-27.1982.
- 4) Montand E., Metoclopramide interest in the treatment of upper digestive burns. *Sem Hop Paris*, 10-25:56(3-4):193-94. 1980.
- 5) Lockhart D., Cimetidine: Clinical uses and possible side effects. -- *Postg Med*, 68(6):87-93.1980.
- 6) Anderson L. Cimetidine appropriate use in 1980-*Tex Med*. 76(5):35-36 -- 1980.
- 7) Barque P. Controlled trial of cimetidine in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci*:25(10):750-55.1980.
- 8) Collins J. Therapy of reflux esophagitis. *Gastroenterology*, 77(4)pt 1:691-5.1979.
- 9) Williams T. Therapy of reflux esophagitis and physiological basis. - *Act Gastroen Bel*, 42(5-6):192-5, 1979.
- 10) Diderote G. Histamine H-2 receptor antagonist pharmacology and clinical applications. *Rev Pract*, 21, 28(53):4145-5, 4151-2 and 4155-8.
- 11) King E. Drugs, foods and other substances in the cause and treatment of reflux esophagitis. *Med Clin North Am*; 65(6):1223-34.1981.
- 12) Louny L. Depression associate with cimetidine. *Can J Psych*, 26(4)-260-61.1981.
- 13) Wesport A. Oral cimetidine in the reflux esophagitis: a double blind controlled trial. *Gastroenterology*, 74(82):821-24.1978.

- 14) Safei S. Effects of bile salts on the ionic permeability on the -- esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis. *Gastroenterology*, 68:723-33, 1975.
- 15) Saltzman M. Progression of cimetidine-treated reflux esophagitis to Barrett's stricture. *Dig Dis And Sci*, 27(2):151-56, 1982.
- 16) Friedman G. The gastrointestinal drugs. *Gastroenterology*, 1-78(2):47-48 1983.
- 17) Thompson L. Domperidone in the treatment of upper gastrointestinal-- symptoms. *Postg J Med*:(suppl)55, 1979.
- 18) The Royal Society of Medicine International Congress and Symposium. Progress with domperidone. Academic Press, New York 36, 1981.
- 19) Lewis D. Sudden death in cancer patient on high dose domperidone. *Lancet*, 2:1019, 1982.
- 20) Lewis D. Safety of domperidone. *Lancet*, 2-1255, 1982.
- 21) Dilarwaty J. Action of metoclopramide on the esophageal function of - man. *Gut*, 14:380-82, 1973.
- 22) Mac Allum N. Comparative effects of metoclopramide and bethanecol of lower esophageal sphincter in reflux patients. *Gastroenterology*, 68:114-- 118, 1975.
- 23) *Gastroenterology Manual of Clinical*. Hongiovani G. Mac Crow-Hill, 104- 114, 1982.
- 24) Sciocia H. Surgical treatment of reflux esophagitis. *Post Grad Med*:-- 61:143, 1977.
- 25) Paterson F. Lower esophageal ring. *N Eng J Med*:282:1296, 1355, 1980.
- 26) Castell C. The lower sphincter. *Ann Intern Med*, 83:390, 1975.
- 27) Ramos D L. Comunicación personal, 1983.
- 28) Krishan T. Bethanecol or cimetidine in the treatment of sintonatic - reflux esophagitis. *Arch Intern Med*, 142:1479-81, 1982.