

11237

61
2oj.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL " DR. MANUEL GEA GONZALEZ "

**EVALUACION CLINICA DEL REFLUJO GASTROESOFAGICO
EN NIÑOS. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CISAPRIDA
Y METOCLOPRAMIDA**

T E S I S

ESPECIALIDAD EN

P E D I A T R I A M E D I C A

DR. HUGO ENRIQUE FEREGRINO HERNANDEZ

A S E S O R E S :

DR. FERNANDO MUNDO GALLARDO

DR. SILVERIO ORTEGA GUZMAN



FALLA DE ORIGEN

MEXICO 1991



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.

DEDICO ESTE TRABAJO

A mis Padres
Por la Verdad

A mis Hermanos
Por el Respeto

A Ella
Por el Amor

A mis Amigos
Por el Tiempo

A mis Compañeros
Por la Medicina

A los Niños
Por la Ternura

A Dios
Por la Justicia

A la Vida
Gracias

Agradezco profundamente la participación y apoyo incondicional de:

- JANSSEN FARMACEUTICA a través del Dr. Ramón Alcántara, QFI Margarita Rodríguez y Araceli.
- Dr. Fernando Mundo G., Dr. Silverio Ortega G. y Dr. Antonio Lavalle V., colaboradores y asesores de Tesis, por su calidad humana.
- Dr. Abel Delgado F., Dr. Samuel Nurko S., Dr. Juan José Suárez R. y Dr. Raúl Villegas S., su entrega y sus conse-
jos, gran influencia profesional.
- HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ", su personal, instalaciones y pacientes.

I N D I C E

ANTECEDENTES	1
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	11
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	16
RESUMEN	17
BIBLIOGRAFIA	19
CUADROS Y FIGURAS	23

ANTECEDENTES

El paso espontáneo del contenido gástrico hacia el esófago ocurre repetidamente a lo largo de la vida en individuos normales, si ello sucede con cierta intensidad y frecuencia la situación se torna anormal y puede ocasionar enfermedad (1).

La regurgitación debida a reflujo gastroesofágico (RGE) es común en niños normales y el reconocimiento de la pequeña proporción de infantes que desarrollan complicaciones y problemas pulmonares han llamado la atención en el estudio de los mecanismos de competencia gastroesofágica (2).

El vómito recurrente en los niños es mencionado desde tiempos antiguos. Se han encontrado enormes hernias hiatales con esófago corto en momias egipcias y la frecuencia del problema es sugerida por Shakespeare en "As You Like it", cuando habla de "los bebés vomitones de las madres pechugonas" (3). La primera referencia de Esofagitis proviene de Quincke en 1879, quien describe una úlcera penetrada en el esófago distal, aunque no menciona reflujo de contenido gástrico (4). El concepto moderno de esofagitis por reflujo aparece en 1935, cuando Asher Winkelstein menciona como una nueva entidad a la Esofagitis Péptica, refiriéndose una acción nociva del jugo gástrico que refluye del estómago hacia la mucosa del esófago, siendo Allison quien en 1946 introduce el término de "Esofagitis por Reflujo" (5).

Posteriormente en los años cincuentas se introducen diferentes técnicas para la reparación de Hernias Hiatales y son Hiebert y Balsey quienes en 1961 documentan la ocurrencia de RGE en ausencia de hernia hiatal (4). Por otro lado Carré efectúa en 1959 la descripción clásica sobre la historia natural de la hernia hiatal en niños relacionada con incompetencia gastroesofágica (6), generalizándose en los años 70's la medición del ph intraesofágico introducida por Tuttle y Grossman (4).

Hasta el momento NO ha sido posible determinar la causa específica del RGE tanto en adultos como en niños, siendo involucrados diversos factores como disminución del tono con incompetencia del cardias en el Esfínter Esofágico Inferior (EEI), anomalías de los plexos nerviosos intrínsecos del esófago ó en las conexiones del sistema nervioso central y autónomo, y en los últimos años alteraciones en la motilidad esofágica y gástrica, acompañadas de relajación inapropiada e incoordinada del EEI, y en ocasiones retardo en el vaciamiento gástrico (4,5,7-15).

En el pasado el diagnóstico de RGE, se basaba en criterios clínicos, sin embargo la aparición de técnicas diagnósticas como Radiografía con medio de contraste dinámica, Monitoreo de pH intraesofágico, Gammagrafía esofágica y gástrica, Esofagoscopia y Manometría esofágica, paralelas al incremento de alteraciones atribuidas al RGE tales como esofagitis, anemia, retardo en el crecimiento, broncoaspiración, enfermedades pulmonares como Asma y trastornos del sueño, destacan la complejidad del padecimiento y la dificultad que en ocasiones representa su manejo (15-21).

El tratamiento actual incluye medidas conservadoras como posición antirreflujo y espesamiento de la dieta, terapia farmacológica con agentes procinéticos y antiácidos, y en casos muy específicos manejo quirúrgico, principalmente funduplicación y/o piloroplastia (16,22-25).

Tradicionalmente se a considerado que el RGE es un evento fisiológico en lactantes, particularmente durante el primer año de vida. De acuerdo con la historia natural del padecimiento descrita por Carré en 1959, observamos que aproximadamente en el 65% de los niños los síntomas desaparecen durante el segundo año de vida, llegando a presentarse fallecimientos en menos del 5% de los pacientes (6,26).

Sin embargo, a pesar de las nuevas técnicas de diagnóstico, es difícil aún establecer la presencia de RGE "fisiológico" o "patológico", observando Shepherd una modificación total en la historia natural de 126 casos

de RGE "patológicos" que recibieron tratamiento médico ó quirúrgico, persistiendo la sintomatología en menos del 2% de los casos, sin reportarse fallecimientos (23).

Es de gran importancia el establecimiento de terminología en el diagnóstico, así Boyle sugiere la existencia de RGE fisiológico particularmente en episodios postprandiales; RGE funcional que implica una mayor frecuencia de reflujo y vómito que en condiciones fisiológicas con posibilidad de corroborarse por medición de pH intraesofágico; RGE patogénico en los casos en que debido al reflujo se originan otras alteraciones como esofagitis, estenosis esofágica, apnea, enfermedad respiratoria, y retardo en el crecimiento; finalmente RGE secundario a hernia hiatal ó alteraciones neurológicas (27). El tratamiento entonces se efectuará de acuerdo al tipo de RGE de terminado, posición y dieta para RGE fisiológico, agregando Antiácidos y procinéticos para el funcional y el patogénico, reservando el tratamiento quirúrgico para este último y el RGE secundario (27).

Durante años se utilizó para posición antirreflujo la silla infantil (paciente sentado con inclinación de 60°), aceptándose en la actualidad que la posición prona con elevación de la cabeza a 30°, es la ideal, ya que disminuye en forma significativa los episodios de reflujo (28-30).

Rutinariamente se utiliza el espesamiento de fórmulas con cereales en el manejo dietético del niño con RGE, sin embargo no se ha corroborado su utilidad real, observándose un efecto impredecible (31); por otro lado Sutphen sugiere que los alimentos con osmolaridad elevada podrían retardar el vaciamiento gástrico, lo que facilita la presencia de RGE (32).

Respecto al tratamiento farmacológico se han empleado protectores de mucosa gástrica e inhibidores de secreción de jugo gástrico como gel de hidróxido de aluminio, cimetidina, solos ó combinados con procinéticos, ofreciendo resultados favorables sobre todo en casos de esofagitis secundaria a RGE (28,33).

Los agentes procinéticos han demostrado ser útiles en el manejo de este tipo de trastornos dado que mejoran la motilidad esofágica, el tono del EEI y aceleran el vaciamiento gástrico (34-41).

Cisaprida, procinético de reciente creación parece facilitar mejores resultados evaluados mediante estudios con medición de pH intraesofágico y manometría, que los agentes comunmente empleados como betanecol, domperidona y metoclopramida (34-37,42-45).

La Metoclopramida es un agente procinético con efectos antidopaminérgico y colinomiméticos a nivel de sistema nervioso central y tubo digestivo, y efectos colaterales de tipo extrapiramidal que limitan su uso en pacientes pediátricos (42-44).

La Cisaprida (JANSSEN FARMACEUTICS, MR), es también una droga procinética que actúa en forma selectiva estimulando la actividad motora del tubo digestivo a través de mecanismos colinérgicos intrínsecos del plexo mientérico, mediante receptores localizados en las neuronas postganglionares que incrementan la liberación de acetilcolina (39-41).

La comparación de la efectividad de Cisaprida y Metoclopramida, en el tratamiento de niños con RGE fué realizada por Rode y cols (44) en 1987, mediante una evaluación por medición de pH intraesofágico, concluyendo que ambos medicamentos son útiles en el tratamiento de RGE en niños, sin encontrar efectos colaterales y sin efectuar una evaluación clínica del tratamiento.

En el presente trabajo se intentó conocer si la utilización de Cisaprida ofrece alguna utilidad clínica en el tratamiento de Reflujo Gastroesofágico, en comparación con Metoclopramida, en niños.

Si consideramos, por historia natural del padecimiento, que el reflujo gastroesofágico es un evento fisiológico que se resuelve sin complicaciones después del año de edad en aproximadamente 65% de los lactantes, el

35% restante de los lactantes tienen alguna posibilidad de desarrollar problemas de tipo nutricional, pulmonar y alteraciones en el sueño, así como complicaciones fatales como broncoaspiración, apnea, estenosis esofágica y en alrededor del 5% de los niños la muerte. Por otro lado, la aprensión mostrada por los padres de niños vomitadores no debe perderse de vista, pues ante su deseo de evitar el vómito en ellos, es factible que se someta al niño a la administración de diversos medicamentos, sobre todo al no dar resultados las medidas antirreflujo.

Suponiendo que el nuevo agente procinético es efectivo, dada su selectividad por el tubo digestivo es factible que se trate de un medicamento inocuo ó con efectos colaterales mínimos que traerían grandes beneficios al lactante y a sus padres.

El objetivo del presente trabajo es determinar el efecto de Cisaprida oral en el tratamiento de reflujo gastroesofágico en niños.

De acuerdo con los antecedentes expuestos, se planteó la siguiente hipótesis: Si el fármaco Cisaprida actúa selectivamente a nivel de tubo digestivo, estimulando el tono del EEI, la motilidad esofágica y el vaciamiento gástrico, y si la patogenia del Reflujo Gastroesofágico implica una alteración en estos factores, entonces Cisaprida será de mayor utilidad clínica que Metoclopramida en su tratamiento, sobre todo considerando los efectos sintomáticos de la última.

Este es un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, al azar y doble ciego.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron todos los lactantes con edades comprendidas entre 1 a 36 meses de edad, que acudieron al Servicio de Pediatría del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" con historia sugestiva de reflujo, durante el período comprendido del 1^a de junio de 1988 al 30 de junio de 1989. Se dividieron en dos grupos, uno recibió Cisaprida, y el grupo control recibió Metoclopramida. Los medicamentos se asignaron al azar y a doble ciego.

Los pacientes tuvieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos con edades de 1 a 36 meses.
2. Pacientes con síntomas crónicos de regurgitación y/o vómito, ó con historia clínica sugestiva de reflujo, que persistía tras dos semanas de observación con tratamiento conservador.
3. Endoscopia Esófago-gástrica que demostró lesión (Esofagitis de acuerdo a clasificación de Brillant-Savarin) (46).
4. Biopsia de Esófago que demostró Esofagitis.

Los siguientes fueron los criterios de exclusión:

1. Pacientes con lesiones orgánicas específicas, responsables de la sintomatología (hernia Hiatal, Esófago Corto, etc.).
2. Pacientes con enfermedades crónicas ó malignas que pudieran interferir en la evaluación clínica del fármaco en estudio.
3. Pacientes bajo tratamiento con drogas que pudieron interferir en la evaluación clínica del fármaco en estudio.
4. Pacientes en quienes los padres ó tutores no dieron consentimiento por escrito para la realización del estudio.

Los criterios de eliminación fueron:

1. Aquellos pacientes que no terminaron las ocho semanas de tratamiento.
2. Aquellos pacientes que no siguieron las indicaciones del investigador (falta en la administración de la droga, dieta - inapropiada, etc.).
3. Aquellos pacientes que no acudieron a su cita cada dos semanas.
4. Terminación prematura del estudio.

Se consideraron las siguientes variables:

DEPENDIENTES: Tipo de alimentación, tiempo de ablactación, peso, historia de enfermedades respiratorias.

INDEPENDIENTES: Edad, talla, sexo.

Se realizó Historia Clínica en todos los pacientes enfanzando en crecimiento y desarrollo, alimentación, estado nutricional y antecedentes patológicos.

Todos los pacientes fueron observados durante dos semanas previas al inicio del tratamiento, manejándose con medidas antirreflujo (posición prona con elevación de la cabeza 30° y espesamiento de la fórmula con cereal), al término de estas ante la persistencia de los síntomas, se realizó endoscopia con toma de biopsia y se inició con alguno de los medicamentos en estudio, cisaprida ó metoclopramida a dosis de 0.2 mg/kg, 4 veces al día, 15 a 30 minutos antes de los alimentos, utilizando presentaciones idénticas del envase, distribuidos al azar y en forma doble ciego.

La duración del tratamiento fué de 8 semanas, al término de las cuales se efectuó nuevamente endoscopia con toma de biopsia, realizando una evaluación clínica del padecimiento cada 2 semanas con una escala previamente establecida (cuadro 1) en base a la referencia de los diferentes síntomas,

y dos evaluaciones globales de la evolución de los síntomas, una por parte de los padres y otra por el investigador, consistentes en la determinación de una calificación de acuerdo a la mejoría de los síntomas, (excelentes = desaparición de los síntomas; bueno = mejoría de los síntomas ocasionales; regular = mejoría leve con persistencia de los síntomas y pobre = empeoramiento de los síntomas). Al término del tratamiento, se observaron dos semanas más sin recibir medicamentos, siendo evaluados nuevamente.

A todos los pacientes se les efectuó biometría hemática y determinación de transaminasas séricas, al inicio y al final del tratamiento como vigilancia de efectos adversos, interrogandoseles a los padres al respecto en cada entrevista. La información se recopiló en formatos diseñados previamente.

Se establecieron los siguientes parámetros de medición: Diagnóstico de Reflujo Gastroesofágico ante la persistencia de los síntomas tras dos semanas de tratamiento, como posición y dieta, y la exclusión por serie esofagográfica de alteraciones anatómicas que pudieran ocasionarlo.

El diagnóstico de esofagitis, se realizó por endoscopia mediante la clasificación de Brillant-Savarin (46):

- Grado 1 - Hiperemia de mucosa.
- Grado 2 - Friabilidad de la mucosa, con sangrado al contacto del fibroscopio.
- Grado 3 - Ulceraciones aisladas.
- Grado 4 - Ulceraciones confluentes sin estenosis.

El diagnóstico Histológico de Esofagitis se efectuó de acuerdo a la siguiente clasificación:

- Grado 2 - Cuando la hiperplasia de la zona basal es de más del 50% del epitelio, o cuando la papila se extiende a la superficie.

Grado 3 - Signos de ulceración.

Se llevó un control de todos aquellos síntomas ó reacciones adversas que ocurrieron durante el estudio, anotandose la fecha de inicio, fecha de desaparición, duración, intensidad, frecuencia, tratamiento instituido y la recuperación.

Se determinó:

- a) Características de los pacientes en ambos grupos (sexo, edad, peso, historia de enfermedades respiratorias).
- b) Mejoría de cada uno de los síntomas en cada grupo.
- c) Comparación intergrupos de cada uno de los síntomas.
- d) Mejoría en la suma total de los síntomas en cada grupo.
- e) Comparación intergrupos de la suma total de los síntomas.
- f) Presencia y/o ausencia de esofagitis al principio y final del tratamiento, en ambos grupos por endoscopia e histología.
- g) Efectos colaterales atribuibles a los medicamentos en ambos grupos (síntomas atribuibles, biometría hemática y transaminasas).
- h) Evaluación global de la sintomatología por parte de los padres, en ambos grupos.
- i) Comparación intergrupos de la evaluación global de los padres.
- j) Evaluación global de la sintomatología por parte del investigador.
- k) Comparación intergrupos de la evaluación global del investigador.

Para el análisis de los resultados se efectuó una comparación estadística mediante T de Wilcoxon y Chi-cuadrada con un nivel de aceptación ó rechazo de la hipótesis de nulidad de $p < 0.05$ y análisis de varianza.

Todos los procedimientos fueron efectuados de acuerdo con lo es tipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investi gación para la salud, se indicó de acuerdo a esta los riesgos y beneficios potenciales para el paciente y se contó con el consentimiento informado del paciente. Fué una investigación con riesgo de mayor al mínimo, título segun do, capítulo I, artículo 17, sección II.

Se recibió autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

RESULTADOS

De 41 casos se incluyeron en el análisis 35 pacientes, (6 casos fueron excluidos por incumplimiento del protocolo), 18 recibieron Cisaprida (grupo 1) y 17 recibieron Metoclopramida (grupo 2). En ambos grupos la alimentación fué similar a base de leche modificada en protefnas y/o entera y ablactación promedio a los 3 meses. Las características de los pacientes se incluyen en el cuadro 2.

El estudio endoscópico demostró esofagitis al inicio del tratamiento en 17 pacientes del grupo 1 y 17 del grupo 2, con mejoría total tras 8 semanas de tratamiento en 15 pacientes del grupo 1 y 13 del grupo 2 (NS). Como hallazgos endoscópicos adicionales se observaron gastritis en 3 pacientes del grupo 1 y en 5 del grupo 2, ausentes en el segundo estudio endoscópico al finalizar el tratamiento.

Al inicio del tratamiento el reporte histológico fué de 9 muestras no valorables, 6 negativas y 3 positivas para esofagitis en el grupo 1 y de 9 muestras no valorables 5 negativas y 2 positivas para el grupo 2. Al final del tratamiento el reporte fué de 9 muestras no valorables 5 negativas y 2 positivas para el grupo 1, por 6 muestras no valorables, 5 negativas para el grupo 2, no siendo posible establecer una correlación estadística.

No existieron diferencias significativas en los síntomas presentados entre ambos grupos al inicio del tratamiento.

En cada semana de evaluación se encontró mejoría significativa en determinado número de síntomas y en la suma total de estos en ambos grupos (Cuadro 3). Al efectuar una comparación del efecto entre ambos grupos, se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$), en favor del grupo 1, en dos síntomas en la semana 8 y en uno de la semana 10, así como en la suma total de los síntomas en estas dos semanas (cuadro 3).

La comparación de la suma total de los síntomas entre ambos grupos al inicio y final del tratamiento se muestra en la figura 1.

No existieron diferencias significativas al comparar efectos sobre la regurgitación y vómito entre ambos grupos. En la semana 10, tras dos semanas sin medicamentos persistieron o reaparecieron algunos síntomas leves - en tres pacientes del grupo 1 y en 5 del grupo 2 (NS), se continuo su tratamiento.

La evaluación global realizada por los padres se calificó de excelente en 64% y buena en 35% de los casos al final del tratamiento para el grupo 1, sin referir pobre respuesta en ninguna semana; en tanto que para el grupo 2, se calificó con respuesta excelente en 41% y buena en 41% de los casos, con pobre respuesta en la semana 2 para 5 casos y un caso en la semana 4.

La evaluación global realizada por el investigador calificó de excelente en 43% y buena en 43% de los casos al término del tratamiento con pobre respuesta en la semana 2 (fig. 2). Al efectuar la comparación de la evaluación global realizada por los padres de refiere una respuesta inmediata al tratamiento en el grupo 1, en tanto que en el grupo 2, se requirieron de 4 a 6 semanas para obtener resultados de moderados a excelentes en la totalidad de los pacientes (fig. 3).

En ninguno de los pacientes de ambos grupos existieron alteraciones de biometría hemática y transaminasas atribuibles a los medicamentos. En el grupo 1 se encontró un efecto colateral atribuible al fármaco, (diarrea) y en el grupo 2 se encontraron 6 efectos atribuibles (irritabilidad 3 casos, hipo en 2 pacientes y diarrea en uno) $p < 0.05$. Estos efectos desaparecieron al suspender los medicamentos en todos los casos (fig. 4).

DISCUSION

En los últimos años el estudio del reflujo gastroesofágico (RGE) en niños se incrementó notablemente, conociéndose en la actualidad que tiene su origen multifactorial, siendo quizás determinante el tiempo de aclaramiento de ácido en esófago como medida de la duración de exposición de la mucosa esofágica al material ácido refluído causante de esofagitis (13). Su tratamiento requiere entonces de medidas y medicamentos que pueden interferir en los diversos mecanismos descritos hasta el momento.

Es así como a pesar de resultados controversiales se han utilizado algunos métodos como el espesamiento de la dieta y la posición antirreflujo (28-31), sin embargo Sutphen (32), sugiere recientemente que las dietas - con densidad calórica y osmolalidad bajas disminuyen el número de episodios de reflujo y pueden facilitar el vaciamiento gástrico en niños con RGE.

Los agentes procinéticos han demostrado ser útiles en el manejo médico de niños con RGE, a través de diversos estudios en que se ha evaluado la función esofágica mediante medición de tono del EEI, episodios de reflujo obtenidos por medición del pH intraesofágico, aclaramiento de ácido y vaciamiento gástrico (34-37, 42-45). Nosotros efectuamos una evaluación clínica comparativa entre dos de estos agentes: Cisaprida y Metoclopramida, utilizando una escala pre-establecida (Cuadro 1) en base a la mejoría de los síntomas más frecuentes de RGE referidos con anterioridad(23).

El diagnóstico esofagitis secundaria a RGE fué obtenido en nuestros pacientes mediante endoscopia, utilizando la clasificación de Brillat-Savarin (46), en casi la totalidad de los pacientes, excepto en uno que dada la sintomatología tan importante referida y la posibilidad de esofagitis determinada histológicamente aún sin evidencia macroscópica (47,48), fué incluido; sin embargo no fué posible establecer una correlación anatomoclínica.

Vandenplast (49), reporta un pico máximo de reflujo fisiológico en niños "normales" entre los 4 y 6 meses de edad, promedio similar al de nuestros pacientes, y por otro lado Carré (6) menciona que aproximadamente el 60% de los niños con RGE sanaron espontáneamente después del año de edad. Sin embargo de acuerdo con la magistral descripción de RGE en niños que realiza Boyle (27), en pacientes con RGE funcional que no responde a tratamiento antirreflujo convencional (posición y dieta), se requiere manejo médico con antiácidos y/o procinéticos; situación realizada con nuestros pacientes tras 2 semanas de observación con manejo conservador previas a su ingreso al estudio.

La Metoclopramida una droga antidopaminérgica y colinomimética ha demostrado ser efectiva en el manejo del RGE en niños (42-44), sin embargo su uso en pediatría se ve limitado por los efectos colaterales que ocasiona nivel de Sistema Nervioso Central, (43,50,51).

Estudios realizados con medición del pH intraesofágico demuestran que la metoclopramida reduce significativamente la frecuencia de reflujo y el tiempo de contacto del ácido con el esófago, sin embargo aunque se ha demostrado que acelera el vaciamiento gástrico e incrementa el tono del EEI, al compararse con placebo en individuos normales sin esofagitis no se encontraron diferencias significativas (42). Nuestros resultados muestran que la Metoclopramida es útil en el manejo de RGE, ya que se encuentra mejoría en la sintomatología en relación a la manifestada al inicio del tratamiento en la gran mayoría de los síntomas, sin embargo los efectos colaterales atribuibles al medicamento mostraron ser significativamente mayores que en los pacientes tratados con Cisaprida, todos ellos fueron reversibles y se encontró como afectación al sistema nervioso central únicamente irritabilidad en 3 casos.

La Cisaprida un agente procinético de reciente creación con acciones farmacológicas específicas sobre los diversos factores involucrados en la patogenia del RGE, es una droga que estimula la actividad motora del tubo digestivo al través de mecanismos colinérgicos intrínsecos del plexo

mientérico, mediante receptores localizados en las neuronas postganglionares, lo que lo convierte en un fármaco selectivo del tracto gastrointestinal (39,40).

Al igual que Cucchiara (45) en su estudio comparativo con placebo, encontramos que Cisaprida proporciona mejoría clínica significativa en relación a la sintomatología presentada previa al tratamiento.

El estudio comparativo de Rode y cols (44) entre Cisaprida y Metoclopramida en niños con RGE, reporta diferencias significativas en favor de Cisaprida al evaluar el número de episodios de reflujo mayores de 5 mins, episodios de reflujo de mayor duración, tiempo de aclaramiento de ácido intraesofágico y en el total de parámetros medidos, sin encontrar efectos colaterales en ambas drogas y sin mencionar una evaluación clínica del padecimiento, concluyendo que ambos medicamentos son útiles en el tratamiento de RGE en niños.

En nuestro trabajo encontramos que a pesar de no encontrar diferencias significativas en los síntomas principales de RGE, vómito y regurgitación, la suma del total de los síntomas mostró diferencias en favor de Cisaprida, lo que correlaciona con la evaluación mediante medición del pH intraesofágica reportada con Rode y cols. Únicamente encontramos un efecto colateral (diarrea) atribuible a Cisaprida, que desapareció al suspender temporalmente la administración del medicamento.

Consideramos de relevancia la evaluación global realizada por los padres, ya que si bien por evolución natural del padecimiento existe resolución en hasta el 60% de los casos (6), la preocupación y evaluación de los padres es obligada por el riesgo de esofagitis y complicaciones por RGE patológico. Encontramos en esta evaluación una respuesta prácticamente inmediata al tratamiento con Cisaprida en comparación con respuesta más lenta con Metoclopramida (fig. 3). Finalmente la evaluación global realizada por el investigador no mostró diferencias significativas en el uso de ambas drogas,

sin embargo, unicamente en 3 casos en las 2 evaluaciones globales realizadas, tanto por los padres como por el investigador, existió calificación pobre para el grupo 1, por 8 del grupo 2. ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que Cisaprida y Metoclopramida proporcionan mejoría en el tratamiento de niños con RGE existiendo ventajas con el uso de la primera.

RESUMEN

Con el objeto de establecer la utilidad clínica de Cisaprida en Reflujo Gastroesofágico se estudiaron en forma prospectiva y comparativa, 41 pacientes con edades comprendidas de 1 a 36 meses, 35 de ellos incluidos en el análisis estadístico.

Durante dos semanas se manejaron con medidas antirreflujo y ante la persistencia de sintomatología se les realizó endoscopia y se inició Metoclopramida ó Cisaprida 0.2mg/kg administradas al azar y doble ciego. Cada 2 semanas se realizó una evaluación clínica por parte de los padres y del investigador, de acuerdo a escalas previamente establecidas; en la semana 8 se suspendió el tratamiento efectuandose nueva endoscopia, con 2 semanas más de observación sin recibir medicamento.

Se formaron 2 grupos, 18 pacientes del grupo 1 recibieron Cisaprida y 17 del grupo 2 Metoclopramida.

La endoscopia mostró esofagitis al inició del tratamiento en 17 pacientes del grupo 1 y 17 del grupo 2 con mejoría después de tratamiento en 15 pacientes del grupo 1 y 13 del grupo 2 (NS), no siendo posible establecer una correlación anatomoclínica.

En cada semana de evaluación se encontró mejoría significativa en los síntomas en ambos grupos y en la suma total de estos; al realizar la comparación intergrupos se encontró diferencia significativa en favor del grupo 1 en la suma total de los síntomas en las semanas 8 y 10 de evaluación.

Al comparar la evaluación global realizada por los padres y por el investigador no existieron diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo considerando las 2 evaluaciones, existieron 3 casos de pobre mejoría para el grupo 1 por 8 para el grupo 2 ($p < 0.0.5$).

En el grupo 1 se reportó un efecto colateral atribuible al medicamento por 6 del grupo 2 ($p < 0.05$), todos resueltos al suspender temporalmente el tratamiento. No hubo alteraciones en biometría hemática y transaminasas séricas.

Cisaprida y Metoclopramida son útiles en el tratamiento de niños con RGE, existiendo ventajas con el uso del primero.

BIBLIOGRAFIA

1. Herbst JJ. Gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 1985;4:163-64.
2. Diamant NE. Development of esophageal function. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131 suppl:529-532.
3. Herbst JJ. Gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 1981;98:859-70.
4. Nasser KA, Skinner DB. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1989;86:685-89.
5. Dodds WJ, Hogan WJ, Helm JF, and Dent J. Pathogenesis of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1981;81:376-94.
6. Carré IJ. The natural history of the partial thoracic stomach (hiatus hernia) in children. *Arch Dis Child* 1959;34:344-53.
7. Menkes HJ, Ament ME. Neurologic disorders of gastroesophageal function. *Adv Neurol* 1988;49:409-416.
8. Werlin LS, Dodds JW, Hogan WF, Arndofer CR. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1980;97:244-49.
9. Hillemeier AC, Grill BB, McCallum R, Griboski J. Esophageal and gastric motor abnormalities in gastroesophageal reflux during infancy. *Gastroenterology* 1983;84:141-46.
10. Cucchiara S, Staiano A, Di Lorenzo C, et al. Esophageal motor abnormalities in children with gastroesophageal reflux and peptic esophagitis. *J Pediatr* 1986;108:907-10.
11. Cucchiara S, Staiano A, Di Lorenzo C, De Luca G, Della Rocca A, and Auricchio S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux and distal esophageal motility in children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 1988;7:830-836.
12. Mahony JM, Migliavaca M, Spitz L, Milla HP. Motor disorders of the esophagus in gastro-oesophageal reflux, *Arch Dis Child* 1988;63:1333-38.
13. Altorki KN, Skinner BD. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1989;86:685-89.
14. Di Lorenzo C, Piepz A, Ham H, Cadranel S. Gastric emptying with gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1989;62:449-453.

15. Andres JM, Mathias JR, Clench MH, Davis RH. Gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux measurement with a technetium 99m labeled semisolid meal. *Dig Dis Sci* 1988;33:393-399.
16. Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988;97:244-249.
17. Belistreri WF, Farrel MK. Gastroesophageal reflux in infants. *N Engl J Med* 1983;309:790-92.
18. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF et al. Gastroesophageal reflux in infants and children. Comparative accuracy of diagnostic methods. *J Pediatr* 1980;96:798-803.
19. Mc Cauley RG, Darlin DB, Leonidas JC. Gastroesophageal reflux in infants and children: A useful classification and reliable physiologic technique for its demonstration. *Am J Roentgenol* 1978;130:47-51.
20. Heyman S, Kirkpatrick JA, Winter HS, et al. An improved radionuclide method for the diagnosis of gastroesophageal reflux and aspiration in children. *Radiology* 1979;131:483-487.
21. Rivera-Echegoyen M, Ramírez-Mayans JA, Casaubón-García PR. La medición del pH intraesofágico en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo - gastroesofágico. *Boi Med Hosp Infantil Mex* 1989;46:305-307.
22. Meyers FW, Roberts C, Johnson DG, Herbst JJ. Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 515-520.
23. Shepherd RW, Wren J, Evans S, Lander M, Ong TH. Gastroesophageal reflux in children clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases. *Clin Ped* 1987;26:55-60.
24. Tunell WP. Gastroesophageal reflux in childhood: implications for surgical treatment. *Pediatr Ann* 1989;18:192-196.
25. Fonkalsrud EW, Foglia RP, Ament ME, Berquist W, Vargas J. Operative treatment for the gastroesophageal reflux syndrome in children. *J Pediatr - Surg* 1989;24:525-529.
26. Carré IJ. Management of gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis child* 1985; 60:71-75.

27. Boyle JT. Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:315-337.
28. Orenstein Sr, Whittington PF, Orenstein DM. The infant seat as treatment for gastroesophageal reflux. *N Engl J Med* 1983;309:760-63.
29. Meyers WF, Herbst JJ. Effectiveness of positioning therapy for gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1982;69:768-772.
30. Orenstein SR, Whittington PF. Positioning for prevention of infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1983;103:534-537.
31. Bailey DJ, Andres JM, Danek GD, Piñeiro-Carrero VM. Lack of efficacy of thickened feeding as treatment for gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987;110:187-189.
32. Sutphen JL, Dillard VL. Dietary caloric density and osmolality influence gastroesophageal reflux in infants. *Gastroenterology* 1989;97:60-64.
33. Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, et al. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:150-156.
34. Grill BB, Hillemeier AC, Semeraro LA, et al: Effects of domperidone therapy on symptoms and upper gastrointestinal motility in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 1985;106:311-316.
35. Sondheimer JM. Bethanechol treatment of gastroesophageal reflux in Infants. Effect on continuous esophageal pH records. *J Pediatr*. 1984;104:128-131.
36. Orenstein SR, Lofton SW, Orenstein DM. Bethanechol for Pediatric Gastroesophageal Reflux. A prospective, blind controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5:549-555.
37. Mc Callum RW, Fink SM, Lerner E, et al. Effects of metoclopramide and bethanechol on delayed gastric emptying present in gastroesophageal reflux patients. *Gastroenterology*. 1983;84:1573-1577.
38. Wallin L, Boesby S, Madsen T. Effect of metoclopramide on oesophageal peristalsis and gastro-oesophageal sphincter pressure. A study in normal subjects. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:923-927.
39. Simont AJ, Bogaard VW, Grade Ac et al. Effects of cisapride, a new gastrointestinal prokinetic substance on interdigestive and postprandial motor activity of the distal oesophagus in man. *GUT*. 1985;26:246-251.

40. Wallin L, Knuse-Andersen S, Madsen T, Boesby S. Effect of cisapride on gastro-oesophageal function in normal humans subjects. *Digestion*. 1987; 37:160-165.
41. Corazziari E, Bontempo I, Anzini F. Effects of cisapride on distal esophageal motility in humans. *Dig Dis Sci*. 1989;1600-1605.
42. Tolia V, Calhoun J, Kuhns L, Kauffman RE. Randomized Prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux - in infants. *J Pediatr*. 1989;115:141-145.
43. Machida HM, Forbes DA, Gall DG, Scott RB. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *J Pediatr*. 1988;112:483-487.
44. Rode H, Stunden RJ, Millar AJ, Cywes S. Esophageal pH assesment of gastroesophageal reflux in 18 patients and the effect of two prokinetic - agents: Cisapride and Metoclopramide. *J Pediatr Gastroenterol Nut*. 1987; 22:931-934.
45. Cucchiara S, Stalano A, Capozzi C, Di Lorenzo C, Bocchieri A, Aurichio - S. Cisapride for gastro-oesophageal reflux in peptic esophagitis. *Arch Dis Child*. 1987;62:454-457.
46. Silvestein FE, Guido TNJ. Atlas of gastrointestinal endoscopy. *Sunders-gower* 1987, Philadelphia PA; 1a ed:2.10-2.12.
47. Biller JA, Winter HI, Grand RJ, Allied EN. Are endoscopic changes predictive of histologic esophagitis in children. *J Pediatr*. 1983;103:215-218.
48. Knuff TE, Stanley BB, Worshan GF, Hancock JE, Castell DO. Histologic - evaluation of chronic gastroesophageal reflux. An evaluation of biopsy methods and diagnostic criteria. *Dig Dis Sci*. 1984;29:194-201.
49. Vandenplast Y, Sacré-Smits L. Continuous 24 hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroente rol Nutr*. 1987;6:220-224.
50. Low Lck, Goel KM: Metoclopramide poisoning in childre *Arch Dis Child*. 1980;55:310;312.
51. Bateman DN, Craft AW, Nicholson E, et al. Dystonic reactions and the - pharmacokinetics of metoclopramide in children. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:557-559.

CUADRO 1

SINTOMATOLOGIA. ESCALA DE EVALUACION CLINICA.

CALIFICACION:	AUSENTE = 0	LEVE = 1	MODERADA = 2	SEVERO = 3
Regurgitación	1-3 episodios/día	3-5 episodios/día	5 > episodios/día	
Vómito	1 episodio/día	2-3 episodios/día	3 > episodios/día	
Tos Nocturna	Aislada 1/semana	Accesos esporádicos 2-3 noches/semana	Accesos sibilantes > 3 noches/semana	
Sueño Inquieto	(1/semana)	2-3 noches/semana	> 3 noches/semana	
Irritabilidad Diurna	Inquietud posprandial	Moderada	Marcada	
Sibilancias	Raro (1/semana)	2 episodios/semana frecuente 1 episodio/día	Casi continuamente > 1 episodio/día	
Estertor	Raro (1/semana)	frecuente o 1 episodio/día	Casi continuamente > 1 episodio/día	
Disnea	Raro (1/semana)	frecuente o 1 episodio/día	Casi continuamente > 1 episodio/día	
Taquipnea	Raro (1/semana)	frecuente o 1 episodio/día	Casi continuamente > 1 episodio/día	
Expectoración	Raro (1/semana)	frecuente o 1 episodio/día	Casi continuamente > 1 episodio/día	
Cianosis	Raro (1/semana)	frecuente o 1 episodio/día	Casi continuamente > 1 episodio/día	
Sudación	Raro (1/semana)	frecuente o 1 episodio/día	Casi continuamente > 1 episodio/día	
Hematemesis/Melena	Presente o ausente			

CUADRO 2

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

	GRUPO 1 n = 18	GRUPO 2 n = 17	P
EDAD	5.5 meses DS 5.5	5.2. mes DS 4.0	NS
PESO	5 500 g DS 4.7	5 200 g DS 2.3	NS
TALLA	60.5 cm	58 cm	NS
SEXO M/F	9/9	5/12	NS
HISTORIA DE ENF. RESP.	5	6	NS

C U A D R O 3

EVALUACION DE LOS SINTOMAS

NÚMERO DE SINTOMAS CON MEJORIA SIGNIFICATIVA

	SEMANA 2		SEMANA 4		SEMANA 6		SEMANA 8		SEMANA 10	
	No. SINTOMAS	TOTAL SINTOMAS								
GRUPO 1										
n = 18	6	*	7	*	8	*	6	*	7	*
GRUPO 2										
n = 17	4	*	8	*	9	*	6	*	9	*
<hr/>										
COMPARACION INTERGRUPOS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	2	*	1	*

NOTA: SE EVALUARON 12 SINTOMAS

* $p < 0.05$

FIGURA 1

SUMA TOTAL DE LOS SINTOMAS SEMANA 0 - 8

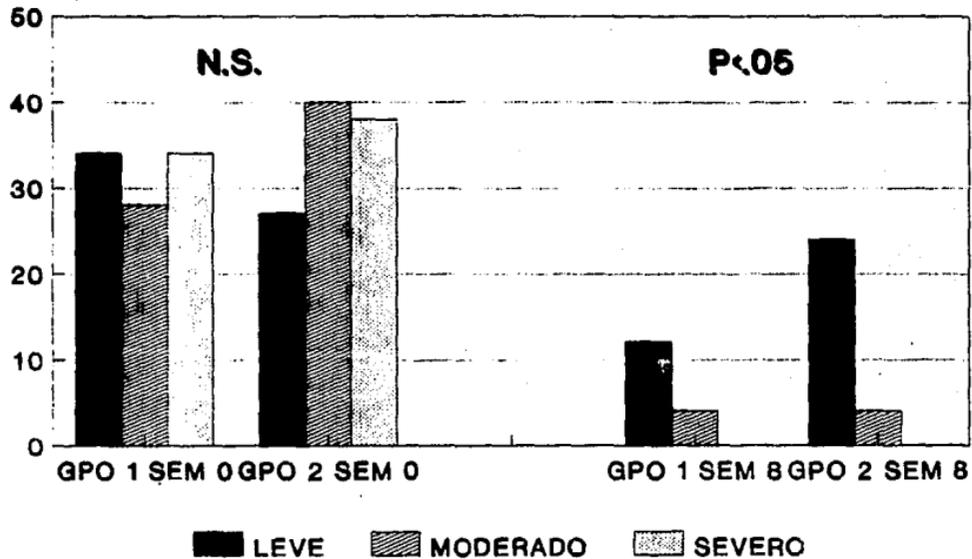


FIGURA 2

EVALUACION GLOBAL INVESTIGADOR SEMANA 2/8

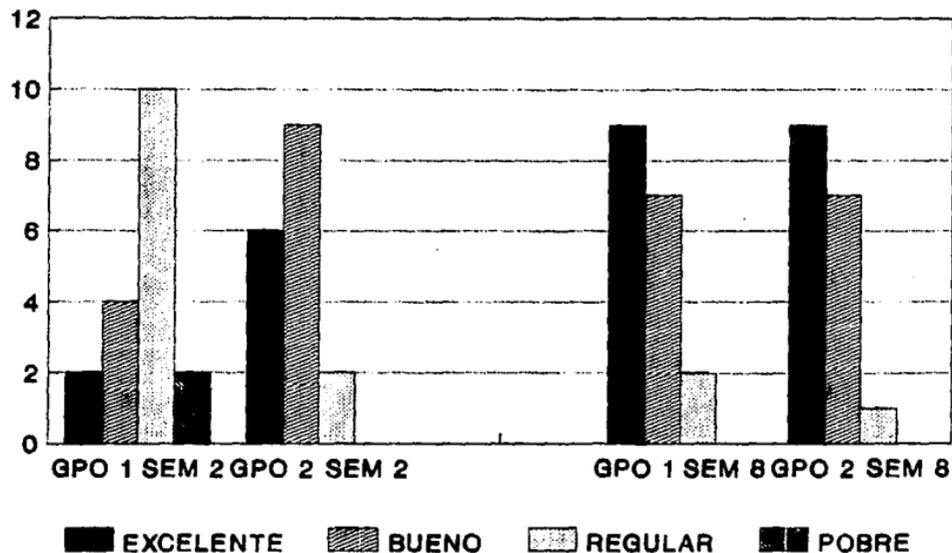


FIGURA 3

EVALUACION GLOBAL PADRES SEMANA 2/8

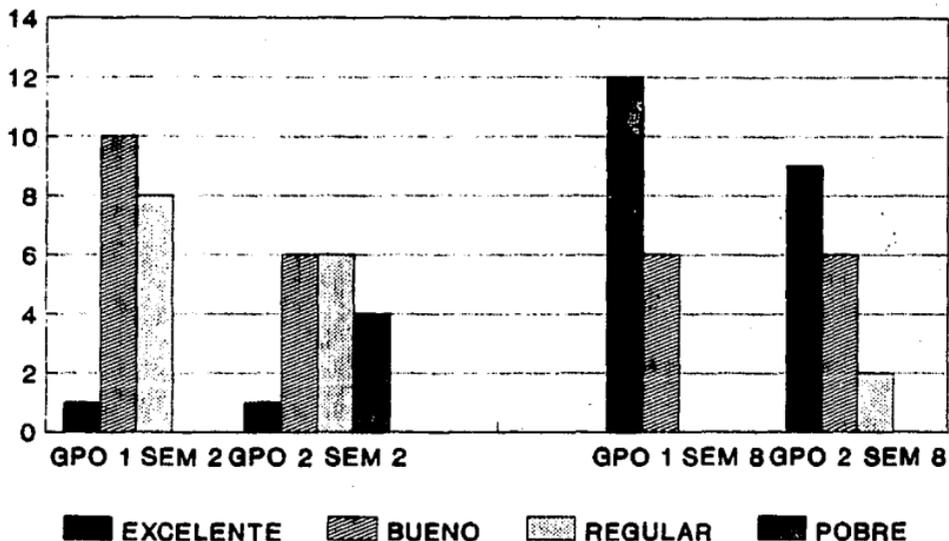
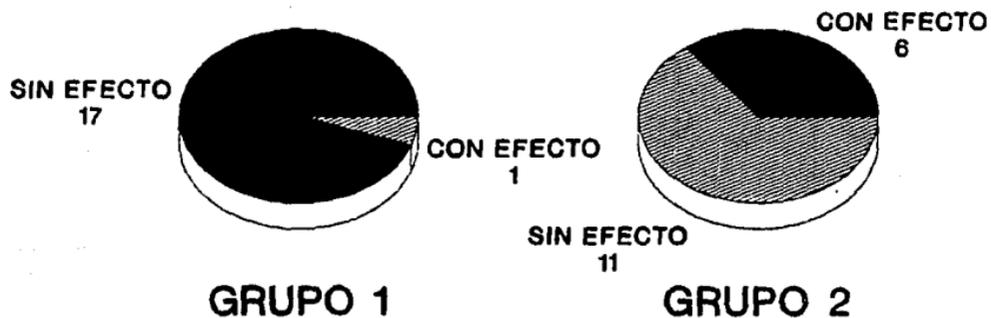


FIGURA 4

EFFECTOS SECUNDARIOS



ESTA TESIS
SALA DE LA
BIBLIOTECA
NO DEBE