

82

Lej.

11227



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Instituto Nacional de la Nutrición  
"Salvador Zubirán"

EFFECTO DE LA TRIMEBUTINA SOBRE EL VACIAMIENTO GASTRICO Y LOS SINTOMAS EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL

T E S I S  
Que para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
p r e s e n t a  
DR. EDUARDO SANCHEZ CORTES

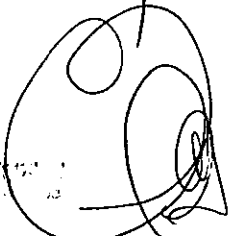


*[Signature]*  
Asesor.  
Dr. LUIS F. USCANGA DOMINGUEZ

261282

JUNIO 1998

INNSZ MEXICO, D. F.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN**

**EFFECTO DE LA TRIMEBUTINA SOBRE EL VACIAMIENTO GASTRICO  
Y LOS SINTOMAS EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL**

**Dr. Eduardo Sánchez Cortés**

**Dr. Luis F. Uscanga Domínguez**

## INDICE

	<b>Páginas</b>
<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>3</b>
<b>JUSTIFICACION</b> .....	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>HIPOTESIS</b> .....	<b>14</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>15</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>DISCUSION</b> .....	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>28</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	<b>29</b>
<b>TABLAS</b>	
<b>ANEXOS</b>	

## INTRODUCCION

### DEFINICION Y CONCEPTOS GENERALES

Los trastornos funcionales del aparato digestivo agrupan una serie de síntomas de curso crónico y/o recidivante, sin evidencia de alteración morfológica y/o bioquímica que los explique. Estos síntomas pueden referirse a orofaringe, esófago, estómago, árbol biliar, intestino delgado, colon, y ano recto. Debido a la diversidad de términos y definiciones se crearon grupos de trabajo con el fin de uniformar criterios y facilitar el estudio de estas entidades. Se identificaron un total de 15 trastornos de tipo funcional, los cuales fueron clasificados de acuerdo a los órganos que por síntomas afectaban. De entre ellos se encuentra la dispepsia funcional.

Primeramente habrá que señalar que a pesar de que la dispepsia es un padecimiento que afecta a una parte importante de la población, y que es observado con frecuencia en la práctica clínica, no existe consenso en cuanto a su definición, fisiopatología y tratamiento. Este hecho ha dificultado su estudio. Como ejemplo, basta señalar que no existe un código para la dispepsia funcional en la Clasificación Internacional de Enfermedades.

La dispepsia es un padecimiento frecuente. A pesar de que solo entre el 10% y 20% de los pacientes con este problema solicitan atención médica, dicho grupo representa del 2% al 5% de las consultas de medicina familiar (1). En México no se cuenta con datos que informen sobre su prevalencia, pero en los Estados Unidos de Norteamérica oscila entre el 2.5% y el 41% y en la Gran Bretaña se estima entre el 7% y el 41% (2). Esta variación se

debe en parte a las distintas definiciones utilizadas. Por otro lado cabe señalar que generalmente estas estimaciones se basan en encuestas de población abierta que miden la prevalencia de síntomas dispépticos y no la de la dispepsia funcional. La incidencia varía del 1% al 11% (3). Un 30% de los pacientes con dispepsia presentan remisión de síntomas, cifra equiparable al número anual de nuevos casos.

### **TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS**

---

#### **Trastornos Esofágicos**

- Globus
- Dolor torácico de origen esofágico
- Pirosis
- Disfagia

#### **Trastornos Gastroduodenales**

- Dispepsia
- Aerofagia

#### **Trastornos Intestinales**

- Síndrome de intestino irritable
- Distensión abdominal funcional
- Constipación
- Diarrea

#### **Dolor Abdominal**

#### **Trastornos Biliares**

- Disfunción vesicular
- Disfunción del esfínter de Oddi

#### **Trastornos Anorrectales**

- Incontinencia fecal
- Dolor anorrectal

---

**Tabla 1**

No obstante de que el término dispepsia (dis = mal, y peptin = digerir) se emplea en forma cotidiana, su utilización suele ser vaga. Resalta el hecho de que en la mayoría de las publicaciones relacionadas con el tema no se define el término dispepsia (4); por otro lado, se han propuesto más de 20 definiciones, algunas tan amplias como la de Crean y colaboradores que la describen como "toda forma de malestar abdominal episódico o

colaboradores que la describen como "toda forma de malestar abdominal episódico o persistente o cualquier otro síntoma referido al tracto alimentario, exceptuando a la ictericia y hemorragia".(5) A la vez existen otras definiciones que se excluyen unas con otras. Por lo anterior algunos autores han señalado que la dispepsia "desafía la definición " (6). En alguna época se dio mucha importancia a la necesidad de definir el término y sus variantes, de tal manera que su significado fuera aceptado en forma general y con ello evitar que el cuadro fuera confundido con otras alteraciones funcionales, principalmente con el síndrome de intestino irritable. Sin embargo al analizar la literatura se puede observar que esta confusión tiene un origen mas semántico que conceptual (7).

A pesar de las divergencias señaladas anteriormente, en la actualidad prácticamente todos los autores concuerdan en que el concepto de dispepsia agrupa a varios síntomas del tracto digestivo superior (Tabla n1) que se manifiestan con patrones distintos. Cada uno de estos constituye una variante de este trastorno funcional. A este respecto existen a su vez varias subclasificaciones, pero en general se aceptan los siguientes criterios :

**DISPEPSIA.**- Dolor y/o malestar retroesternal o en abdomen superior, náusea, vómito, y otros síntomas referidos al tracto gastrointestinal superior.

**A.- DISPEPSIA ORGANICA.**- Aquella en la que se identifica una enfermedad a la que se pueden atribuir los síntomas referidos.

**B.- DISPEPSIA FUNCIONAL.-** Aquella en la cual no se identifica enfermedad subyacente que explique la sintomatología.

**B.1) DISPEPSIA TIPO ULCEROSO.-** Dolor o ardor en epigastrio que disminuye con la ingesta de alimentos o la administración de antiácidos y que sigue un patrón de remisiones y recaídas.

**B.2) DISPEPSIA TIPO DISMOTILIDAD.-** Presencia de flatulencia, distensión abdominal, saciedad temprana y náusea.

**B.3) DISPEPSIA IDIOPATICA, ESENCIAL O INESPECIFICA.-** Cuando las características clínicas no corresponden a ninguno de los grupos anteriores.

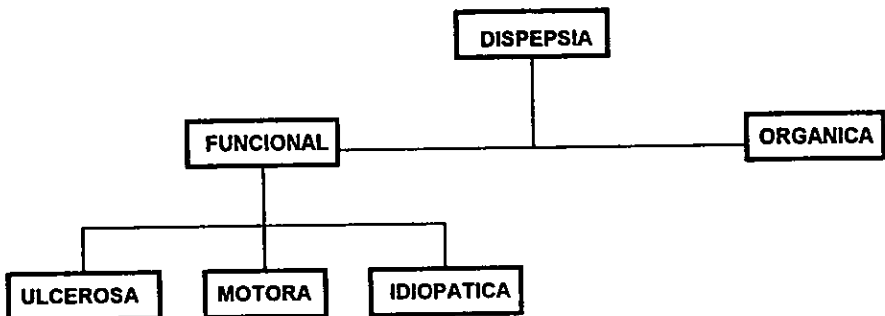


Figura 1

Si la controversia en cuanto a la definición de dispepsia existe, los mecanismos que la originan son aún mas discutidos y ninguno de ellos ha sido plenamente comprobado.

Dentro de los factores postulados se encuentran los siguientes :



- ◊ Acido Gástrico
- ◊ Alteraciones en la percepción gástrica
- ◊ Gastritis y Duodenitis
- ◊ Factores psicológicos
- ◊ Factores dietéticos y ambientales
- ◊ Alteraciones de la motilidad

En este trabajo exploramos la posible relación entre las alteraciones de la motilidad gástrica, básicamente el retardo en el vaciamiento y los síntomas en enfermos con dispepsia funcional; por lo cual estos puntos serán desarrollados a continuación.

#### ALTERACIONES EN LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Varias alteraciones de la motilidad gastrointestinal se han relacionado con la dispepsia funcional, dentro de ellas se han descrito alteraciones mioeléctricas, manométricas y del vaciamiento gástrico.

- ALTERACIONES MIOELECTRICAS.- Se ha detectado taquigastria y taquiarritmia en pacientes con náusea con o sin algún otro síntoma del tracto digestivo proximal (8,9). Hasta el momento no se ha determinado si la náusea origina la disritmia o si ésta causa la náusea. Además de que tampoco se ha establecido una relación entre las alteraciones manométricas y las mioeléctricas .(10)

- **ALTERACIONES MANOMETRICAS.-** Se ha encontrado hipomotilidad antral con disminución de la amplitud y/o frecuencia de las ondas de presión y alteraciones manométricas, tanto gástricas como intestinales, hasta en el 70% de los pacientes con dispepsia (11). Camilleri y colaboradores señalan que la motilidad gástrica en los pacientes con dispepsia funcional tiene una distribución bimodal (12):

1.- Pacientes con motilidad antral normal así como con respuestas autonómicas motoras antrales normales inducidas por stress.

2.- Pacientes con hipomotilidad del antro, que por otro lado presenta respuestas autonómicas normales ante el stress.

Se ha observado que la dismotilidad intestinal también puede presentarse en pacientes con dispepsia e incluso puede provocar per se, un retraso en el vaciamiento gástrico. Es decir, las alteraciones de la motilidad del tubo digestivo proximal pueden deberse tanto a una disfunción en la peristalsis antral, como a un incremento en la resistencia al flujo hacia el intestino delgado, debido a una dismotilidad intestinal.(13) Sin embargo parece ser que la mayoría de los pacientes con síntomas dispépticos no cursan con dismotilidad intestinal y que mas bien ésta, se presenta en aquellos con síntomas graves, con o sin dismotilidad gástrica.

- **VACIAMIENTO GASTRICO.-** A principios de la década de los ochenta se establece la probable participación de los trastornos de la motilidad del tubo digestivo proximal en la génesis de los síntomas de pacientes con dispepsia funcional. En las diversas series se informa la presencia de retraso en el vaciamiento gástrico en el 30% al 80% de los pacientes dispépticos.(14-18) La falta de uniformidad para evaluar y diagnosticar el

vaciamiento retardado, así como para definir el término dispepsia explican la variación observada.

En 1985 Malagelada y Staghellini detectaron alteraciones manométricas en el tubo digestivo proximal en 75 de 104 pacientes dispépticos. De ellos 43 presentaban alteraciones a nivel gástrico, y 32 mostraron alteraciones tanto gástricas como intestinales(11). La electrogastrografía ha mostrado alteraciones en la actividad mioeléctrica del estómago que no se hacen evidentes en la manometría y que pudieran ser capaces de interferir con el vaciamiento gástrico.(9) No obstante, estas alteraciones mioeléctricas han sido observadas en pacientes asintomáticos, por lo que el papel de las disritmias en la génesis de los síntomas no es claro. Diversos estudios han mostrado hipomotilidad en el antro gástrico en pacientes dispépticos. Mediante el empleo de radioisótopos se han reportado retardo en el vaciamiento, tanto a líquidos como a sólidos, en pacientes con síntomas dispépticos.(17,19) Por otra parte, se ha determinado que agentes procinéticos, tales como cisaprida, domperidona y trimebutina, son capaces de mejorar el vaciamiento en aquellos pacientes que presentan retardo. Al parecer los agentes procinéticos son mas efectivos cuanto mayor es el retardo en el vaciamiento gástrico (17,20,21).

## **GENERALIDADES SOBRE VACIAMIENTO GASTRICO**

El vaciamiento gástrico es el resultado de la acción coordinada de las distintas porciones de la cámara gástrica con los mecanismos de retroalimentación originados en el intestino

delgado. El vaciamiento gástrico también depende de las características del material ingerido, en forma simplificada estos se dividen en líquidos y sólidos.

- **VACIAMIENTO DE LIQUIDOS.-** En el paso de los líquidos al duodeno intervienen varios factores como la densidad calórica, el pH y la osmolaridad de la sustancia ingerida ; sin embargo se considera que el vaciamiento gástrico de los líquidos presenta una cinética de primer orden. Es decir, el volumen de líquido que pasa al duodeno en un periodo determinado es una fracción constante del que permanece en el estómago (22,23). En la actualidad se sabe que diversas porciones de la cámara gástrica intervienen en el vaciamiento de los líquidos. El estómago proximal juega un papel fundamental en su control. (24) Por lo que los estudios gamagráficos de fase sólida, que evalúan la motilidad antral, son mas sensibles para el diagnóstico de gastroparesia, en comparación con los de fase líquida que mas bien miden la motilidad proximal.
- **VACIAMIENTO DE SOLIDOS.-** Cannon y Kelly (28-30) establecieron la naturaleza bifásica del vaciamiento gástrico de sólidos describiendo un intervalo o fase de demora antes de iniciar el vaciamiento (T lag) y una fase de vaciamiento propiamente dicho. Durante la primera prácticamente no hay salida del material ingerido siendo éste triturado y dispersado en finas partículas mediante retropulsión y mezcla (34-36). Este periodo es seguido de la fase de vaciamiento la cual muestra una cinética de orden cero ; es decir, el paso del contenido gástrico al duodeno se mantiene a un ritmo constante independientemente del volumen que permanezca en estómago (37,38). Algunos autores han descrito una tercera que consistente en el paso lento al duodeno de las partículas remanentes.

## EVALUACION DEL VACIAMIENTO GASTRICO

A través del tiempo se han utilizado diversos métodos para evaluar el vaciamiento gástrico, desde la ingestión de alimento con bario, gammagrafía y ultrasonido hasta la impedencia gástrica. Sin embargo los estudios gammagráficos son los mas comúnmente empleados y estandarizados ; éstos se basan en la determinación cuantitativa del vaciamiento, tanto de líquidos como de sólidos marcados mediante un radioisótopo, siendo los mas utilizados el  $^{99m}\text{Tc}$  y el  $^{111}\text{In}$

Los estudios para vaciamiento de líquidos utilizan un líquido inerte marcado con  $^{111}\text{In}$ ; para el estudio de los sólidos existen variaciones en cuanto al tipo de alimento, se ha utilizado hígado de pollo marcado in vivo, estofado de carne de res, emparedado de huevo, avena, papel filtro o perlas de poliestireno, en diferentes cantidades y contenido calórico. Tanto el vaciamiento de líquidos como el de sólidos se estudia mediante una serie de imágenes realizadas en distintas proyecciones que son obtenidas en forma dinámica mediante una secuencia continua o estática, con imágenes tomadas cada 10 a 15 minutos ; se dibujan áreas de interés alrededor de la silueta gástrica y se obtienen la cuentas correspondientes a los diferentes tiempos (57). Toda esta información se analiza para la obtención de gráficas con los siguientes valores : ( $\beta$ ) intercepción en el eje de las Y, ( $\kappa$ ) pendiente de la curva,  $T_{lag}$  tiempo o intervalo de demora antes de iniciar el vaciamiento, y  $T_{1/2}$  tiempo en que el estómago retiene la mitad del alimento marcado con isótopos.(Figura2)

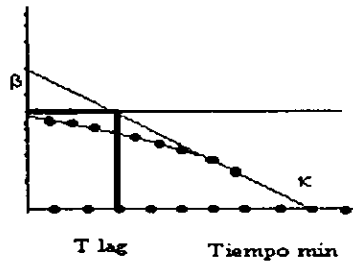


Figura 2

Con respecto a los estudios gammagráficos la metodología es muy variada y en ocasiones los datos informados en la literatura son difíciles de comparar. Entre los métodos más utilizados se encuentran: proyección anterior, proyección oblicua anterior izquierda y el de media geométrica. Para obtener una determinación exacta del vaciamiento es necesario realizar una corrección o compensación tisular esto debido a la dispersión y profundidad (40,34). El método por excelencia para la corrección de este efecto es el de la media geométrica; en el cual se calcula la raíz cuadrada del producto de las cuentas gástricas en proyecciones anterior y posterior (41). Para lo cual se requiere una cámara dual o de dos cabezas; de lo contrario, el señalar la región de interés y calcular la media geométrica se convierte en un procedimiento largo y complicado. (42) Debido a esto se han desarrollado métodos de una sola proyección tales como el de imagen anterior con corrección de profundidad, imagen lateral izquierda o el de proyección oblicua anterior izquierda, los cuales pueden compensar la atenuación tisular. De los anteriores la proyección oblicua anterior es con la que se han logrado mejores resultados. Algunos autores consideran que este método no es comparable con el de media geométrica y reportan una discordancia hasta en el 20% de sujetos cuyo vaciamiento fue evaluado por ambos métodos(43); sin embargo en el estudio realizado por Ford y cols. (42) se compararon los métodos de

proyección anterior, proyección anterior oblicua izquierda y media geométrica sin encontrar diferencias significativas en los resultados obtenidos por los dos últimos. Este estudio concuerda con lo reportado por Fahley (44), considerando a la proyección oblicua anterior izquierda como un sustituto razonable a la media geométrica para la determinación de vaciamiento gástrico de sólidos.

### JUSTIFICACION

No obstante de que la prevalencia de la dispepsia es alta (40%) poco se sabe de los mecanismos que la originan y el tratamiento médico se apoya en bases "empíricas".

La identificación de anomalías de la motilidad gastrointestinal, su relación con los síntomas y la acción de diversos fármacos aportarán información útil tanto para establecer, el o los mecanismos causales, como las opciones terapéuticas racionales.

El maleato de trimebutina (2-fenil-2-dimetilamino-n-butil-3,4,5-trimetoxibenzoato) ha sido utilizado para el tratamiento del dolor abdominal, dispepsia, náusea, vómito, síndrome de intestino irritable e ileo postoperatorio. Inicialmente se consideró que su único mecanismo de acción era solo agonista sobre los receptores opioides (45-47); sin embargo, también se ha observado que esta droga es capaz de afectar la liberación de algunas hormonas gastrointestinales(48,49). Hasta el momento no se ha descrito en forma precisa la manera

proyección anterior, proyección anterior oblicua izquierda y media geométrica sin encontrar diferencias significativas en los resultados obtenidos por los dos últimos. Este estudio concuerda con lo reportado por Fahley (44), considerando a la proyección oblicua anterior izquierda como un sustituto razonable a la media geométrica para la determinación de vaciamiento gástrico de sólidos.

### JUSTIFICACION

No obstante de que la prevalencia de la dispepsia es alta (40%) poco se sabe de los mecanismos que la originan y el tratamiento médico se apoya en bases "empíricas".

La identificación de anomalías de la motilidad gastrointestinal, su relación con los síntomas y la acción de diversos fármacos aportarán información útil tanto para establecer, el o los mecanismos causales, como las opciones terapéuticas racionales.

El maleato de trimebutina (2-fenil-2-dimetilamino-n-butil-3,4,5-trimetoxibenzoato) ha sido utilizado para el tratamiento del dolor abdominal, dispepsia, náusea, vómito, síndrome de intestino irritable e ileo postoperatorio. Inicialmente se consideró que su único mecanismo de acción era solo agonista sobre los receptores opioides (45-47); sin embargo, también se ha observado que esta droga es capaz de afectar la liberación de algunas hormonas gastrointestinales(48,49). Hasta el momento no se ha descrito en forma precisa la manera



por la cual la trimebutina influye en la motilidad gastrointestinal. A pesar de su uso frecuente existen pocos estudios sobre sus efectos en el vaciamiento gástrico.

## **OBJETIVOS**

1. Determinar la prevalencia de alteraciones en el vaciamiento gástrico en pacientes dispépticos
2. Analizar la correlación entre los síntomas dispépticos y alteraciones en el vaciamiento gástrico.
3. Evaluar el efecto del maleato de trimebutina sobre el tiempo de vaciamiento gástrico en enfermos con dispepsia funcional.
4. Analizar la correlación entre la mejoría clínica y las alteraciones del vaciamiento gástrico.

## **HIPOTESIS**

**H<sub>0</sub>**-La administración de trimebutina no tiene efecto sobre el vaciamiento gástrico y los síntomas en los enfermos con dispepsia funcional.

**H<sub>1</sub>**- La administración de trimebutina normaliza el vaciamiento gástrico y mejora los síntomas en los sujetos con dispepsia funcional.

por la cual la trimebutina influye en la motilidad gastrointestinal. A pesar de su uso frecuente existen pocos estudios sobre sus efectos en el vaciamiento gástrico.

## **OBJETIVOS**

1. Determinar la prevalencia de alteraciones en el vaciamiento gástrico en pacientes dispépticos
2. Analizar la correlación entre los síntomas dispépticos y alteraciones en el vaciamiento gástrico.
3. Evaluar el efecto del maleato de trimebutina sobre el tiempo de vaciamiento gástrico en enfermos con dispepsia funcional.
4. Analizar la correlación entre la mejoría clínica y las alteraciones del vaciamiento gástrico.

## **HIPOTESIS**

**H<sub>0</sub>**.-La administración de trimebutina no tiene efecto sobre el vaciamiento gástrico y los síntomas en los enfermos con dispepsia funcional.

**H<sub>1</sub>**.- La administración de trimebutina normaliza el vaciamiento gástrico y mejora los síntomas en los sujetos con dispepsia funcional.

por la cual la trimebutina influye en la motilidad gastrointestinal. A pesar de su uso frecuente existen pocos estudios sobre sus efectos en el vaciamiento gástrico.

## **OBJETIVOS**

1. Determinar la prevalencia de alteraciones en el vaciamiento gástrico en pacientes dispépticos
2. Analizar la correlación entre los síntomas dispépticos y alteraciones en el vaciamiento gástrico.
3. Evaluar el efecto del maleato de trimebutina sobre el tiempo de vaciamiento gástrico en enfermos con dispepsia funcional.
4. Analizar la correlación entre la mejoría clínica y las alteraciones del vaciamiento gástrico.

## **HIPOTESIS**

**H<sub>0</sub>**-La administración de trimebutina no tiene efecto sobre el vaciamiento gástrico y los síntomas en los enfermos con dispepsia funcional.

**H<sub>1</sub>**- La administración de trimebutina normaliza el vaciamiento gástrico y mejora los síntomas en los sujetos con dispepsia funcional.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño Experimental**

El estudio fue aprobado por el Comité de Estudios en Humanos del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Es un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego en donde cada paciente fue su propio control y fue realizado entre marzo 1992 y septiembre 1993.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Se incluyeron 34 enfermos con diagnóstico de dispepsia funcional 27 mujeres y 7 hombres cuyas edades fluctuaron entre los 21 y los 76 años (mediana de 39). El diagnóstico se consideró cuando se presentaron dos o más de los siguientes síntomas: plenitud, eructos, regurgitaciones, ardor epigástrico o retroesternal, náusea, vómito y/o dolor abdominal de por los menos 3 meses de evolución y presentarse no menos de 3 veces por semana y tener relación con la ingesta de alimentos. En todos los casos se practicó una panendoscopia y una serie gastroduodenal para descartar organicidad. No se investigó infección por *H. pylori* por ningún método.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Enfermos con alteraciones en la serie gastroduodenal o panendoscopia
- Sujetos con historia de cirugía de tubo digestivo
- Pacientes con ingesta reciente de medicamentos ( 4 semanas previas al estudio) que alteran la motilidad gastrointestinal.

## **GRUPO CONTROL**

El grupo control fue constituido por 10 sujetos asintomáticos y aparentemente sanos, 4 mujeres y 6 hombres, cuyas edades fluctuaron entre los 24 y 58 años (mediana de 31).

## **ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE**

En todos los casos se hizo antes de y al finalizar el periodo de estudio, una historia clínica y los siguientes exámenes de laboratorio : química sanguínea, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, pruebas de función hepática y examen general de orina (Anexo 5).

## **ADMINISTRACION DE TRIMEBUTINA/PLACEBO**

Los pacientes fueron divididos en dos grupos mediante un sorteo :

Grupo 1 .- Recibieron 300 mg. de maleato de trimebutina por vía bucal 2 veces al día durante 14 días.

Grupo 2.- Tomaron un placebo idéntico al producto activo.

Todos los participantes en el estudio desconocían la distribución conforme a los grupos.

## **GAMMAGRAFIA**

El estudio del vaciamiento gástrico se realizó antes y después de la administración de trimebutina o placebo. Se empleó un método de gammagrafía con proyección oblicua anterior izquierda siguiendo la técnica del Maurer (43 ). Después de un ayuno de cuando

menos 12 horas cada sujeto recibió un comida de prueba marcada con  $^{99m}\text{Tc}$  coloidal. Esta fue preparada en el laboratorio de Medicina Nuclear y consistió en un emparedado de 2 huevos revueltos con 185 MBq (5 mCi) de  $^{99m}\text{Tc}$  coloidal. La comida fue ingerida en un lapso de siete minutos, bebiendo agua al terminar de comer. Inmediatamente después los sujetos se colocaron en posición erecta y de frente a la cámara gammagráfica en proyección oblicua anterior izquierda. La cámara utilizada en este estudio fue marca Siemens modelo ZLC-750 con colimador UHR de orificios paralelos y programada para trece imágenes.

En el osciloscopio de persistencia se dibujó el contorno del estómago con objeto de conservar la misma posición durante el estudio. Se tomaron imágenes secuenciales de sesenta segundos cada diez minutos durante dos horas en modo WORD con matriz 128 x 128.

Para procesar el estudio se trazaron áreas de interés (ROIs) sobre el estómago en las 13 imágenes y las cuentas correspondientes a los diferentes tiempos se introdujeron a una computadora con el programa BIFAS obteniendo gráficas de cada estudio en aproximadamente 10 minutos y determinando los siguientes valores : intercepto sobre el eje de las Y ( $\beta$ ), pendiente de la curva ( $\kappa$ ), tiempo de demora para el inicio del vaciamiento gástrico (T lag), y tiempo en que el estómago retiene la mitad del alimento radiactivo ( $T_{1/2}$ ). Los gammagramas fueron evaluados por personal del departamento de Medicina Nuclear que desconocía la naturaleza del estudio.

### **EVALUACION DE SINTOMAS Y RESPUESTA A TRATAMIENTO**

El registro de síntomas se hizo con una escala visual graduada del 1 al 10. Cada sujeto señalaba la intensidad de cada uno de los siguientes síntomas : plenitud, eructos,

regurgitaciones, ardor epigástrico o retroesternal , náusea, vómito, dolor abdominal u otro(s) referidos por el enfermo Esta escala fue aplicada al inicio y al término del estudio (Anexos 3 y 4). También se elaboró una evaluación subjetiva sobre los resultados del tratamiento ; en ésta tanto el paciente como el médico calificaban la respuesta al medicamento como mala, aceptable, buena o excelente. En este mismo registro se consignaba la presencia de eventos adversos (Anexos 7 y 8). De haber ocurrido uno o varios de éstos se procedió a llenar una hoja de registro, en la cual se consignaba el tipo de evento, duración, intensidad, curso, desenlace y relación con el tratamiento.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

Se calcularon los percentiles 97.5 y 2.5 de cada uno de los parámetros de vaciamiento gástrico ( $\beta$ , K, T lag y T  $\frac{1}{2}$ ) en el grupo control, estableciendo el rango de normalidad del vaciamiento de acuerdo al T  $\frac{1}{2}$ .

El vaciamiento gástrico de sólidos fue clasificado como normal, acelerado o lento tomando como referencia el valor de T  $\frac{1}{2}$  obtenido en sujetos asintomáticos. Se utilizaron las pruebas de U de Mann Whitney y Wilcoxon para evaluar las diferencias entre los grupos y en los enfermos con dispepsia no ulcerosa antes y después de recibir tratamiento.

### **RESULTADOS**

Treinta y cinco enfermos completaron el protocolo. Un paciente que abandonó el estudio pertenecía al grupo placebo y presentó efectos colaterales que atribuyó al medicamento .

regurgitaciones, ardor epigástrico o retroesternal , náusea, vómito, dolor abdominal u otro(s) referidos por el enfermo Esta escala fue aplicada al inicio y al término del estudio (Anexos 3 y 4). También se elaboró una evaluación subjetiva sobre los resultados del tratamiento ; en ésta tanto el paciente como el médico calificaban la respuesta al medicamento como mala, aceptable, buena o excelente. En este mismo registro se consignaba la presencia de eventos adversos (Anexos 7 y 8). De haber ocurrido uno o varios de éstos se procedió a llenar una hoja de registro, en la cual se consignaba el tipo de evento, duración, intensidad, curso, desenlace y relación con el tratamiento.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

Se calcularon los percentiles 97.5 y 2.5 de cada uno de los parámetros de vaciamiento gástrico ( $\beta$ , K, T lag y T  $\frac{1}{2}$ ) en el grupo control, estableciendo el rango de normalidad del vaciamiento de acuerdo al T  $\frac{1}{2}$ .

El vaciamiento gástrico de sólidos fue clasificado como normal, acelerado o lento tomando como referencia el valor de T  $\frac{1}{2}$  obtenido en sujetos asintomáticos. Se utilizaron las pruebas de U de Mann Whitney y Wilcoxon para evaluar las diferencias entre los grupos y en los enfermos con dispepsia no ulcerosa antes y después de recibir tratamiento.

### **RESULTADOS**

Treinta y cinco enfermos completaron el protocolo. Un paciente que abandonó el estudio pertenecía al grupo placebo y presentó efectos colaterales que atribuyó al medicamento .



#### A. Grupo Control.

El  $t_{1/2}$  en el grupo control varió de 71.2 min. a 152 min. (percentil 2.5 y 97.5 respectivamente) con una mediana de 88.5 min. Valores por debajo de 71.225 min. fueron considerados como “vaciamiento rápido”, mientras que aquellos con  $t_{1/2}$  mayor de 152 min. se catalogaron como “vaciamiento lento”. (Tabla 1)

#### B. Grupo Con Dispepsia Funcional

##### B.1 Síntomas

##### B.1.1 Condiciones Basales

Los síntomas que fueron catalogados como los de mayor intensidad fueron plenitud, eructos y dolor abdominal ( mediana = 9,6 y 4 respectivamente) (Tabla 6 ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los síntomas referidos por los enfermos que recibieron placebo y los que tomaron trimebutina (Tabla 7).

Los parámetros de vaciamiento gástrico no fueron diferentes entre el grupo de sujetos asintomáticos y el de los enfermos dispépticos (Tabla 2). Del total de los 34 pacientes con dispepsia, 21 tuvieron un vaciamiento dentro del límite considerado como normal. Cinco mostraron un vaciamiento acelerado y 8 tuvieron retraso. (Tablas 4 y 5). El tiempo de vaciamiento gástrico fue similar entre los enfermos del grupo placebo y los de trimebutina. (Tabla 3 )

No existió ninguna correlación entre tipo de vaciamiento (normal, acelerado y lento) y los síntomas de los enfermos con dispepsia (  $p = 1.00$ ). (Tabla 14 ).

### B.1.2 Post-Tratamiento

Los enfermos que recibieron placebo indicaron una disminución significativa en la plenitud (mediana 9.00 vs 5.00  $p=0.0024$ ) (Tabla 9) sin modificar otro síntoma ; mientras que los que recibieron trimebutina refirieron una mejoría significativa de la plenitud, eructos, regurgitación y dolor abdominal. (mediana 8.00 vs 4.00  $p=0.0001$ , mediana 6.00 vs 2.00  $p=0.0000381$ , mediana 4.00 vs 2.00  $p=0.0004$ , mediana 5.00 vs 3.00,  $p=0.00168$  respectivamente) (Tabla 10). La trimebutina fue superior al placebo para el control de los eructos (mediana 5 vs 2  $p=0.00408$ ), mientras que la administración de placebo resultó mas eficaz para disminuir la pirosis (mediana 0 vs 1  $p=0.0387$ ) (Tabla 8 )

## C. Gammagrama

### C.1 Grupo Placebo

Seis sujetos presentaron un vaciamiento "normal", de éstos solo uno tuvo cambios ubicándose en el rango acelerado al finalizar el estudio. Tres sujetos mostraron un vaciamiento acelerado, de éstos uno se normalizó y el resto no tuvo variaciones. Dos individuos presentaron un retardo en el vaciamiento, después de la administración de placebo uno se normalizó y el otro no tuvo cambios. En el grupo placebo se observó una variación significativa únicamente en  $\beta$  al finalizar el estudio ( Mediana 110.24 - 118.5  $p=0.042$ ), en el resto de los parámetros no se observaron mayores cambios después de la administración de placebo. (Tabla 4)

## C.2 Grupo Trimebutina

Quince de los pacientes mostraron un vaciamiento normal, 6 lento y 2 acelerado. Posterior al tratamiento 5 de los 15 presentaron un vaciamiento acelerado. El resto continuó dentro del rango normal. De los 6 lentos 4 se normalizaron, uno se tornó acelerado y el restante no tuvo cambios. El mismo grupo mostró una disminución significativa del  $T_{1/2}$  después de la administración de trimebutina ( Mediana 97.6 - 89, p 0.0345). ( Tabla 5) No se observó una correlación entre la mejoría sintomática y algún cambio específico en el patrón de vaciamiento.

## C.- EVENTOS ADVERSOS

Tres sujetos del grupo placebo (27%) y tres del grupo que recibió trimebutina (12.5%) presentaron algún evento adverso durante el estudio. En todos los casos el síntoma referido fue constipación. Un paciente del grupo placebo refirió además sensación de mareo.

Dos de tres pacientes en el grupo placebo ya habían presentado constipación. Todos la calificaron como de moderada intensidad y ésta se presentó en forma constante durante el tiempo de estudio. Finalmente se resolvió en los tres sujetos. En uno de manera espontánea, otro mediante tratamiento específico y el último mediante la suspensión del placebo. Este mismo enfermo tuvo mareo que desapareció con la suspensión del placebo.

En cuanto al grupo que recibió trimebutina los tres pacientes habían presentado constipación. La constipación fue catalogada como leve por el primer paciente, moderada

y grave por el segundo y tercer pacientes respectivamente. El síntoma se presentó en forma continua durante el estudio en dos pacientes y ocurrió en solo una ocasión en el tercero. En dos el síntoma desapareció en forma espontánea y en el restante mediante la administración de tratamiento específico.

#### **D.- EVALUACION SUBJETIVA**

Nueve de los 11 pacientes que recibieron placebo (81%) refirieron una respuesta buena o excelente. De los enfermos con dispepsia no ulcerosa a quienes se les administró trimebutina 19 de 23 (82%) afirmaron haber respondido en forma favorable. La evaluación por parte de los médicos participantes arrojó datos muy semejantes, reportando una evolución buena o excelente del 63% en el grupo placebo y del 78% en los enfermos que recibieron trimebutina. Al analizar los resultados de la evaluación subjetiva no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los enfermos que recibieron placebo y aquellos que recibieron trimebutina ( $P = 0.496$ ). Tampoco se encontró diferencia en la evaluación realizada por los médicos ( $P = 0.686$ ) (Tabla 15).

#### **DISCUSION**

Diversos autores han señalado que un porcentaje importante de los pacientes dispépticos presenta alteraciones en el vaciamiento gástrico. En nuestro estudio 12 de los 34 sujetos dispépticos (38.2%) mostraron alteraciones en el vaciamiento; en 8 pacientes (23%) el vaciamiento se catalogó como lento lo cual concuerda con publicaciones previas en donde el porcentaje de sujetos dispépticos con vaciamiento anormal varía del 30% al 82% (13-18). Se

y grave por el segundo y tercer pacientes respectivamente. El síntoma se presentó en forma continua durante el estudio en dos pacientes y ocurrió en solo una ocasión en el tercero. En dos el síntoma desapareció en forma espontánea y en el restante mediante la administración de tratamiento específico.

#### **D.- EVALUACION SUBJETIVA**

Nueve de los 11 pacientes que recibieron placebo (81%) refirieron una respuesta buena o excelente. De los enfermos con dispepsia no ulcerosa a quienes se les administró trimebutina 19 de 23 (82%) afirmaron haber respondido en forma favorable. La evaluación por parte de los médicos participantes arrojó datos muy semejantes, reportando una evolución buena o excelente del 63% en el grupo placebo y del 78% en los enfermos que recibieron trimebutina. Al analizar los resultados de la evaluación subjetiva no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los enfermos que recibieron placebo y aquellos que recibieron trimebutina ( $P = 0.496$ ). Tampoco se encontró diferencia en la evaluación realizada por los médicos ( $P = 0.686$ ) (Tabla 15).

#### **DISCUSION**

Diversos autores han señalado que un porcentaje importante de los pacientes dispépticos presenta alteraciones en el vaciamiento gástrico. En nuestro estudio 12 de los 34 sujetos dispépticos (38.2%) mostraron alteraciones en el vaciamiento; en 8 pacientes (23%) el vaciamiento se catalogó como lento lo cual concuerda con publicaciones previas en donde el porcentaje de sujetos dispépticos con vaciamiento anormal varía del 30% al 82% (13-18). Se

observó una gran dispersión en los valores para  $t_{1/2}$  de los enfermos con dispepsia, y no obstante a que en este grupo el  $t_{1/2}$  tendió a ser mas prolongado en comparación con el grupo control ( mediana = 96 min. vs 88min, respectivamente) esta variación no tuvo significancia estadística. (Fig 2 ) No se observó ninguna concordancia entre los patrones de vaciamiento gástrico y los síntomas referidos. Esto quiere decir que si bien un grupo de enfermos con dispepsia funcional presenta alteraciones en el vaciamiento gástrico, ésta no parece ser condición necesaria para el desarrollo de los síntomas, por otro lado no existe una relación entre las molestias referidas por los enfermos y alguna alteración específica del vaciamiento.

Un aspecto a considerar es el método empleado para evaluar el vaciamiento gástrico. Distintos estudios han utilizado al  $T_{1/2}$  y al  $T_{lag}$  como los índices mas representativos del vaciamiento gástrico, sin embargo no hay una total concordancia de opinión en lo que respecta a los métodos utilizados para su medición. En la actualidad la gammagrafia es de los mas utilizados, y dentro de este tipo de estudios el método de media geométrica se considera como el más exacto. Debido a que la determinación de la media geométrica resulta un proceso tardado y complicado sobre todo, si no se cuenta con una cámara dual, algunos autores han señalado a la técnica de proyección oblicua anterior izquierda como un sustituto razonable siempre y cuando no existan alteraciones anatómicas(42,44). No obstante lo anterior, se ha estimado que el empleo de la proyección oblicua anterior izquierda puede provocar una sobreestimación del  $T_{lag}$  en aproximadamente 20% de los sujetos estudiados (43). En otras palabras, es posible que la utilización de este método provoque que se clasifique a sujetos con vaciamiento normal como anormales en relación a un  $T_{lag}$  prolongado. En el presente estudio se empleo el método de proyección oblicua anterior

izquierda clasificando al vaciamiento gástrico como normal, lento y acelerado en base al T1/2 y así evitar un posible error en la medición del T lag.

La dificultad para establecer valores “normales” de vaciamiento gástrico ha sido señalada por varios autores, de hecho hasta el momento no existen criterios para definir a un vaciamiento gástrico anormal (57). En ese estudio los valores de normatividad se obtuvieron de personas asintomáticas. Conviene señalar que el grupo se constituyó de 6 hombres y 4 mujeres y que en ninguno se realizaron estudios para investigar patología en tubo digestivo. Este hecho, no invalida la interpretación de los resultados obtenidos en enfermos con dispepsia funcional, ya que cada uno fue su propio control y lo que se trató de evaluar fue el efecto de la trimebutina sobre el tiempo de vaciamiento gástrico y los síntomas de cada enfermo.

Se ha reportado que la administración de cisaprida se asocia a una disminución significativa de los síntomas en pacientes con dispepsia funcional (17). Por lo anterior cabe suponer que existe un subgrupo de pacientes en los cuales existe una relación entre el retraso del vaciamiento gástrico y los síntomas dispépticos y que la normalización del vaciamiento, mediante el empleo de un agente procinético provocará una mejoría clínica. La trimebutina se ha empleado para controlar el dolor abdominal en pacientes con síndrome de intestino irritable y/o dispepsia no ulcerosa (50,51). A pesar de su empleo generalizado en pacientes dispépticos, son pocos los estudios que investigan sus efectos sobre el vaciamiento gástrico y la mayoría se enfoca a su utilidad en la espasticidad colónica o síndrome de intestino irritable (50,51,55,56). La utilización de la trimebutina como tratamiento en el síndrome de intestino irritable, así como en el manejo de ileo postoperatorio

sugiere que este agente posee efectos tanto inhibitorios como estimuladores de la motilidad gastrointestinal (50-52).

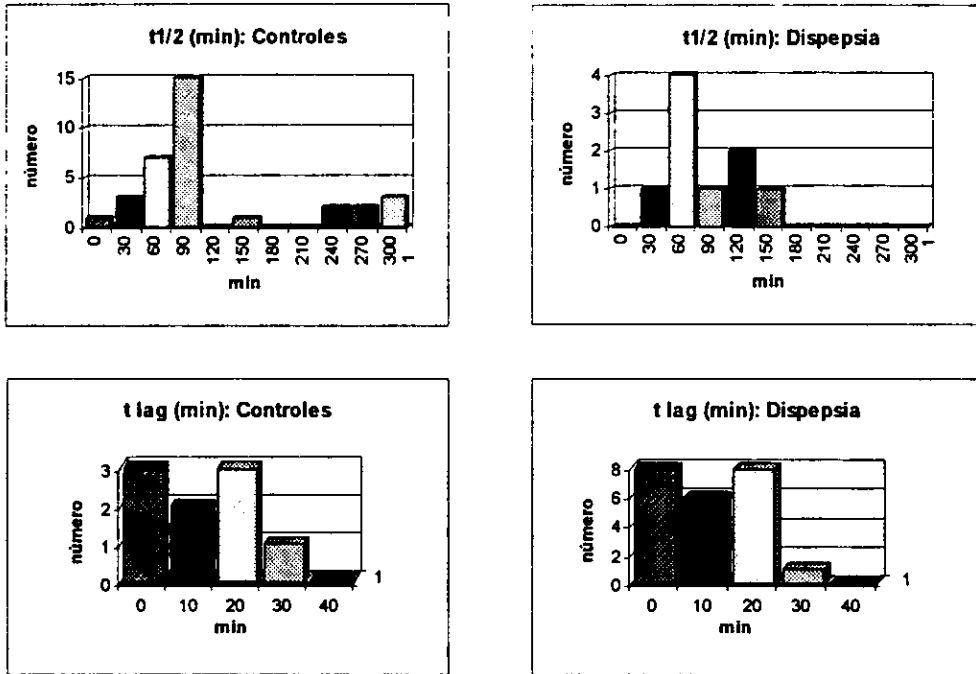


Figura 2

Con respecto a la acción sobre cámara gástrica se ha observado que ésta puede variar con la vía de administración. Estudios en perros han informado que la administración de trimebutina por vía intravenosa inhibe las contracciones cíclicas gástricas, mientras que la administración oral estimula la motilidad antral (46,53). Okano y colaboradores mostraron una disminución del T-lag después de la administración de una sola dosis de trimebutina por vía oral en voluntarios sanos,



atribuyendo a lo anterior el efecto benéfico referido por algunos pacientes con disfunción motora gástrica (54).

En nuestro estudio la administración de trimebutina se asoció a una disminución significativa en el  $T \frac{1}{2}$  (Fig.3 ). Al analizar el grupo de pacientes catalogados con vaciamiento lento al inicio del estudio se observó que la administración de trimebutina incrementó la velocidad de vaciamiento en 5 de los 6 casos, logrando normalizar el vaciamiento en 4 de ellos. Quince pacientes del grupo que recibió trimebutina tuvieron un vaciamiento basal normal; posterior a la administración del medicamento el vaciamiento se tornó acelerado en 5 y se mantuvo normal en el resto. Aun cuando no haya sido significativa en todos los casos, se puede observar una tendencia a la disminución en el tiempo de vaciamiento en el grupo que recibió trimebutina, lo cual no se observó después de la administración de placebo. En la figura 3 se puede observar como la trimebutina disminuyó importantemente la dispersión de los valores del  $T \frac{1}{2}$  homogeneizando al grupo.

En lo referente al tlag no hubo diferencia significativa entre los valores observados entre el grupo control y los sujetos sintomáticos. Tampoco se documentaron variaciones relevantes entre los valores basales y los obtenidos después de la administración de trimebutina o placebo. De existir una sobreestimación en el valor de tlag ésta se hubiera presentado tanto en los controles como en los sujetos de estudio, y también se reflejaría en los valores registrados antes y después de la administración de trimebutina o placebo. Esto quiere decir que, si bien una sobreestimación del valor de tlag puede afectar la determinación de los rangos normales para este parámetro, no tiene repercusión en la evaluación global del efecto de la administración de la trimebutina o placebo en los grupos estudiados.

Los pacientes del grupo placebo registraron una disminución significativa de la plenitud gástrica, mientras que aquellos que recibieron trimebutina experimentaron una mejoría tanto en plenitud como en regurgitación, eructos y dolor abdominal. (Tabla 10) Sin embargo al comparar la mejoría sintomática entre ambos grupos la trimebutina únicamente fue superior al placebo para el control de eructos. (Tabla 8) La normalización del vaciamiento gástrico o los cambios en el patrón del mismo no se relacionaron con una mejoría o cambio en los síntomas referidos. Finalmente al analizar la evaluación subjetiva, se observó que en forma global la administración de placebo logra resultados prácticamente iguales al empleo de trimebutina.

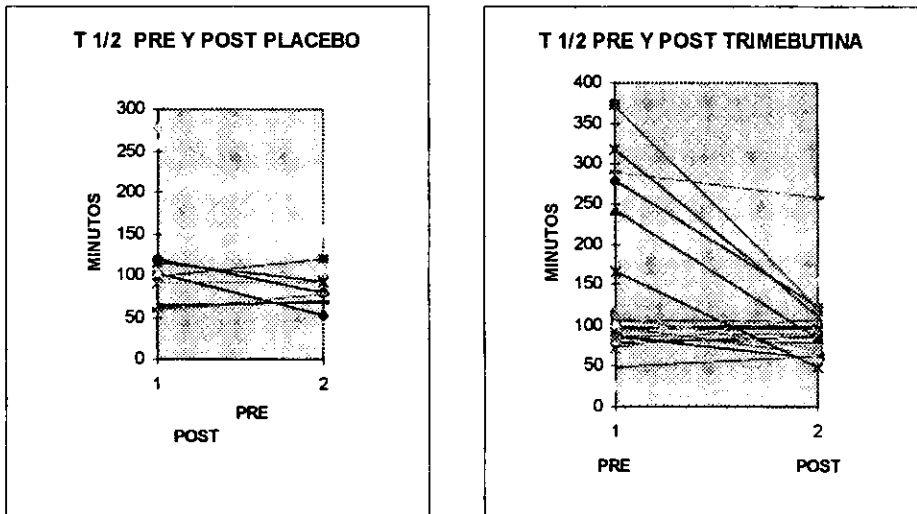


Figura 3

## CONCLUSIONES

- No existe correlación entre el tipo de vaciamiento gástrico y la existencia de síntomas en sujetos con dispepsia funcional.
- La trimebutina no fue mejor que el placebo en mejorar los síntomas en enfermos con dispepsia funcional.
- El T  $\frac{1}{2}$  de las personas que recibieron trimebutina fue mas homogéneo y con una tendencia a ser mas rápido

## BIBLIOGRAFIA

1. Nyrén O, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992 ;136 :165
2. Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia :potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1988 ;108 :865.
3. De Dombal FT, Hall R. The evaluation of medical care from the clinicians point of view : What should we measure and we can trust our measurements ? In : Alperovitch and Dombal FT, Cremy F Eds. Evaluation of efficacy of medical action. Amsterdam: North Holland ;19799 :13.22.
4. Crean GP, Card WI, Beattie AD, Holden RJ, James WB, Knill-Jones RP, Lucas RW, Spiegehalter D. Ulcer like dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1982 ;17(suppl 79) :9.
5. Thompson WG. Non-ulcer dyspepsia. *Can Med Assoc J* 1984 ;130 :565.
6. Heading RC. Definition of dyspepsia. *Sand J Gastroenterol* 1991 ;26(suppl 182) :1.
7. Geldof H, Van Der Schee EJ, Van Blankenstein M, Grashuis JL. Electrogastrographic study of gastric myoelectrical activity in patients with unexplained nausea and vomiting. *Gut* 1986 ;27 :799.
8. You CH, Chey Wy. Study of electromechanical activity of the stomach in humans and in dogs with particular attention to tachygastrica. *Gastroenterology* 1984 ;86 :1460.
9. Talley Nj, Colin-Jones D, Koch KL, et al. Functional dyspepsia : a clasification with guidelines of diagnosis and management. *Gastroenterol Int.* 1991 ;4 :145.
10. Malagelada JR, Stanghellini V. Manometric evaluation of functional upper gut symptoms. *Gastroenterology* 1985 :81 :1223.
11. Camilleri M, Malagelada JR, Kao PC, Zinsmeister AR. Gastric and autonomic response to stress in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1986 ;31 :1169.
12. Camilleri M, Browns ML, Malagelada JR. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1986 ;91 :94.
13. Cullen PT, Campbell FC, Hopwood D, et al. Gastrointestinal Hypomotility and non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1989 ;96(A104)
14. Ricci R. et al. Are dyspeptic symptoms related to distention of the gastric antum ? *Dig Dis Sci* 1987 ;32 :924.
15. Wegener M, Böroch G, Shcaffstein J, Schulz-Flake C, Mai U, Leverkus F. Are dyspeptic symtoms in patients with campylobacter pylori-associated type B gastritis linked to delayed gastric emptying ? *Am J Gastroenterol* 1988 ;83 :737.
16. Jian R, Dujerot F, Ruskone A, et al. Symptomatic radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia. A double-blind placebo controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci* 1989 ;34 :657.
17. Campbell Fc, Waldron B. The patient with non-ulcer dyspepsia : the dundee experience. *Proceeding of the II international cisapride investigators meeting.*
18. Rees WDW, Miller LS, Malagelada JR. Dyspepsia, antral motor dysfunction and gastric estasis of solids. *Gastroenterology* 1980 ;78 :360.
19. Horowitz M, Harding PEW; Chatterton BE, Collins PJ. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sceince* 1985 ;30 :1.

20. Schade R, Dugas MC, Lhotsky DM, Gavalier JS, Van Thiel DN. Effects of metoclopramide on gastric liquid emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1985 ;30 :10.
21. Hunt JN, Spurrell WR. The pattern of emptying of the human stomach. *J Physiol* 1951 ;113 :157.
22. Smith JL, Jiang CL, Hunt JN. Intrinsic emptying pattern of the human stomach. *Am J Physiol* 1984 ;246 :
23. Rees WDW, Go VLW, Malagelada JR. Antroduodenal motor response to solid-liquid and homogenized meal. *Gastroenterology* 1979 ;76 :1438
24. Maddern GJ, Jamieson GG. Founduplication enhances gastric emptying. *Ann Surg* 1985 ;201 :296.
25. Gue M, Fioramonti H, Honde C, Pascoaud X, Junien JL, Bueno L. Opposite effects of kappa opioid agonists on gastric emptying of liquids and solids in dogs. *Gastroenterology* 1988 ;95 :927.
26. Lin H.C., Hasler W. Disorders of Gastric Emptying. En : Yamada T, de. *Textbook of Gastroenterology*. 2da Edición . J.B. Lippincot Company . 1995
27. Cannon WB. The movements of the stomach studied by means of the Roentgen rays. *Am J Physiol* 1898 ;1 ;359.
28. Cannon WB. The receptive relaxation of the stomach. *Am J Physiol* 1911 ;29 :267.
29. Kelly KA. Gastric emptying of liquids and solids : roles of proximal and distal stomach. *Am J Physiol* 1980 ;239.2 :G71.
30. Camillieri M, Malagelada JR, Brown ML, Becker G, Zinsmeister AR. Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans. *Am J Physiol* 1985 ;249 :G580.
31. Collins PJ, Horowitz M, Chatterton BE. Proximal, distal and total stomach emptying of a digestible solid meal in normal subjects. *Br J Radiol* 1988 ;61 :12
32. Siegel JA, Urbain JL, Adler LP, et al. Biphasic nature of gastric emptying. *But* 1989 ;29 :85
33. Collins PJ, Horowitz M, Cook DJ, Harding PE, Shearmen DJC. Gastric emptying in normal subjects - a reproducible technique using a single scintillation camera and a computer system. *Gut* 1983 ;24 :1117.
34. Weiner K, Graham LS, Reedy T, Elashoff J, Meyer JH. Simultaneous gastric emptying of two solid foods. *Gastroenterology* 1981 ;81 :257.
35. Meyer JH, Thomson JB, Cohen MB, Shadchehr A, Mandiolla S. Sieving of food by the canine stomach and sieving after gastric surgery. *Gastroenterology* 1979 ;76 :804
36. Meyer JH, MacGregor IL, Gueller R, Martin P, Cavillieri R. <sup>99m</sup>Tc- tagged chicken liver as a marker of solid food in the human stomach. *AM J Dig Dis* 1978 ;21 :296.
37. Meyer JH, Dressman J, Fink AS, Amidon G. Effect of size and density on gastric emptying of indigestible solids. *Gastroenterology* 1985 ;89 :805.
38. Manzano C, Murphy C, Murphy R, Uscanga L, Morales L, Mayén F. Cuantificación del gammagrama de vaciamento gástrico en voluntarios sanos y pacientes de la Ciudad de México. *Acta Médica* 1993 ;29 :115.
39. Moore JG, Christian PE, Taylor AT, Alazraki N. Gastric emptying measurements : delayed and complex emptying patterns without appropriate correction. *J Nucl Med* 1985 ;26 :1206.
40. Christian PE, Moore JG, Sorenson JA. Et al. Effects of meal size and correction technique on gastric emptying times : studies with two tracers and opposed detectors. *J Nucl Med* 1980 ;21 :883.
41. Ford PV, Kennedy RL, Vogel JM. Comparison of left anterior oblique, anterior and geometric mean methods for determining gastric emptying times. *J Nucl Med* 1992 ;1 :127
42. Maurer AH, Knight LC, Charkes ND, Vitti RA, Krevsky B, Fihser R, Siegel J. Comparison of leg anterior oblique and geometric mean gastric emptying. *J Nucl Med* 1991 ;32 :2176.

43. Fahey RH, Ziessman HA, Collen JH, Egli DF. Left anterior oblique projection and peak-to-scatter ratio for attenuation compensation of gastric emptying studies. *J Nucl Med* 1989 ;30 :233.
44. Fioramonti J, Fargeas MJ, Bueno L. The involvement of opiate receptors in the effects of trimebutine on intestinal motility in the conscious dog. *J Pharm Pharmacol* 1984 ;36 :618.
45. Glué M, Pascaud X, Hondé C, Junien JL, Bueno L. Peripheral antagonistic action of trimebutine and  $\kappa$ -opioid substances on acoustic stress induced gastric motor inhibition in dogs. *Eur J Pharmacol* 1988 ;146 :57.
46. Daniel EP, Kostolanska F, Fox JET. Local actions of trimebutine on canine gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin Biol* 1987 ;11 :86B.
47. Poitras P, Hondé C, Goyer R, Junien JL, Pascaud X, Greenberg GR. Effet de la trimébutine sur la libération plasmatique postprandiale d'hormones gastrointestinales chez le chien. *Gastroenterol Clin Bio* 1987 ;11 :94B.
48. Chaussade S, Grandjouan S, Couturier D, Thierman-Duffaud D, Henry JF. Effet de la trimébutine sur la motricité de l'intestine grêle proximale chez l'homme normal : Mécanisme d'action. *Gastroenterol Clin Biol* 1987 ;11 :97B.
49. Luttecke K. A trial of trimebutine in spastic colon. *J Int Med Res* 1978 ;6 :86.
50. Moshal MG. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon. *J Int Med Res* 1979 ;7 :231.
51. Malavaud A. Essai de la trimébutine dans la reprise du transit digestif en chirurgie abdominale. *Anesth Anal rean* 2 1972 ;29 :65-69.
52. Bueno L, Hondé C, Pascaud X, Junien JL. Effects of orally vs. Parenterally administered trimebutine on gastrointestinal and colonic motility in dogs. *Gastroenterol Clin Biol* 1987 ;11 :90B.
53. Okano H, Sacki S, Inui A, Kawai Y, Ohno S, Morimoto S, Ohmoto A, Nakasima T, Miyamoto M, Okita M, Oh T, Aoyama N, Kasuga M. Effect of trimebutine maleate on emptying of stomach and gallbladder and release of gut peptide following a solid meal in man. *Dig Dis Sci* 1993 ;38 :817.
54. Bonzi G, Regazzoni G, Rocca F, Negri L. Il DA 3177, nuovo spasmolitico di sintesi nella terapia degli stati spastici e discinetici dell 'apparto digerente. Studio clinico controllato doppio cieco. *Clin ter* 89 :187-196, 1979
55. Frexinos J, Fioramonti J, Bueno L. Effect of trimebutine on colonic myoelectrical activity in IBS patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1985 ;28 :181-185
56. Jacobson AR. Applications of Radionuclide Imaging in Gastroenterology. In : Yamada T. ed *Textbook of Gastroenterology*. J.B. Lippincott Company Philadelphia, 1995 :2730
57. Malagelada JR. Gastrointestinal Motor Disturbances in Functional Dyspepsia. *Scan J Gastroenterol* 1991 ;26(Suppl 182) :29-32

CONTROLES SANOS				
B %	K U/min	T lag min	T 1/2 min	SEXO
156.46	0.0116	38.6	100.5	M
104.6	0.0057	7.9	127.2	F
121.54	0.0151	12.9	69.5	M
118.81	0.0101	15.4	77.2	F
139.6	0.015	22.3	73.1	M
143.94	0.017	21.4	70.6	M
114.44	0.005	27.1	156.3	F
97.17	0.013	2.2	49.3	F
110.26	0.0058	16.7	130.4	M
106	0.0065	8.3	107.3	H

MEDIANA	115.63	0.01	16.05	88.85
PERCENTIL 2.5	98.84175	0.0051575	3.4825	71.225
PERCENTIL 97.5	153.643	0.0165725	36.0125	152.0225
VACIAMIENTO NORMAL		T 1/2 =	71.225 - 152.0025	
VACIAMIENTO ACCELERADO		T 1/2 =	< 71.225	
VACIAMIENTO LENTO		T 1/2 =	> 152.0025	

Tabla 1

COMPARACION DE VACIAMIENTO GRUPOS CONTROL Y DE ESTUDIO								
	B CONTROL	B ESTUDIO	K CONTROL	K ESTUDIO	T lag CONT.	T lag EST.	T 1/2 CONT.	T 1/2 EST.
1	156.46	112.69	0.0116	0.0107	38.6	25.7	100.5	96.9
2	104.6	116.01	0.0057	0.0099	7.9	17	127.2	63.9
3	121.54	111.03	0.0151	0.0077	12.9	22.9	69.5	105.5
4	118.81	129.85	0.0101	0.0152	15.4	16.6	77.2	71.9
5	139.6	88.65	0.015	0.0107	22.3	26.40	73.1	95.2
6	143.94	110.24	0.017	0.0114	21.4	7.6	70.6	78.1
7	114.44	125.6	0.005	0.0069	27.1	7.1	158.3	105.8
8	97.17	109.56	0.013	0.0078	2.2	1.5	49.3	86.5
9	110.26	91.91	0.0058	0.007	16.7	5.3	130.4	97.6
10	106	108.48	0.0065	0.0064	8.3	11.9	107.3	116.9
11		106.48		0.0121		20.1		82.9
12		131.74		0.0087		18.9		102.8
13		118.27		0.0121		22.7		92.5
14		119.4		0.0108		20.9		85.9
15		128.65		0.0066		9		110.6
16		132.63		0.0182		7.5		25.7
17		109.01		0.317		23		48.7
18		105.03		0.0025		19.5		288.9
19		98.85		0.0027		30.7		279.4
20		103.74		0.0022		71.6		373.3
21		107.89		0.0028		9.8		241.1
22		127.67		0.0021		7.5		317.3
23		117.94		0.0038		26.9		166.4
24		131.69		0.0076		15.6		101.8
25		125.24		0.0089		16.7		99
26		106.15		0.0083		12.7		102.9
27		87.29		0.0119		22		90.5
28		117.01		0.0053		22.8		115.7
29		105.04		0.0064		15.3		119.5
30		106.6		0.016		14.2		59.8
31		116.64		0.0125		7.3		64.3
32		97.29		0.0115		7.3		59.2
33		98.4		0.0027		30		276.9
34		90.41		0.0028		22		258.7
MANN WHITNEY	P = 0.0771		P = 0.320		P = 1.00		P = 0.425	
MEDIANA	115.6	109.9	0.01085	0.00805	16.1	16.8	88.8	100.4

Tabla 2

PACIENTE	COMPARACION DE VACIAMIENTO BASAL GRUPOS PLACEBO Y TRIMEBUTINA											
	B PLACEBO	B TRIMEBUTINA	K PLACEBO	K TRIMEBUTINA	T log PLACEBO	T log TRIMEBUTINA	T 1/2 PLACEBO	T 1/2 TRIMEBUTINA	T log PLACEBO	T log TRIMEBUTINA	T 1/2 PLACEBO	T 1/2 TRIMEBUTINA
1	112.69	131.74	0.0078	0.0107	15.6	25.7	101.8	96.9				
2	116.01	118.27	0.0089	0.0089	16.7	17	99	83.9				
3	111.03	119.4	0.0083	0.0077	12.7	22.9	102.9	105.5				
4	129.85	128.65	0.0119	0.0152	22	16.6	90.5	71.9				
5	86.65	132.63	0.0053	0.0107	22.8	26.40	115.7	95.2				
6	110.24	109.01	0.0084	0.0114	15.3	7.6	119.5	78.1				
7	125.6	105.03	0.016	0.0069	14.2	7.1	59.8	105.8				
8	109.58	98.85	0.0125	0.0078	7.3	1.5	64.3	86.5				
9	91.91	103.74	0.0115	0.007	7.3	5.3	59.2	97.6				
10	108.48	107.89	0.0027	0.0064	30	11.9	276.9	116.9				
11	108.48	127.67	0.0028	0.0121	22	20.1	258.7	82.9				
12		117.84		0.0087		18.9		102.8				
13		131.69		0.0121		22.7		92.5				
14		125.24		0.0108		20.9		85.9				
15		106.15		0.0066		9		110.6				
16		87.28		0.0182		7.5		25.7				
17		117.01		0.317		23		48.7				
18		105.04		0.0025		19.5		288.9				
19		108.6		0.0027		30.7		279.4				
20		116.64		0.0022		71.6		373.3				
21		97.29		0.0028		9.8		241.1				
22		98.4		0.0021		7.5		317.3				
23		90.41		0.0038		26.9		166.4				
MANN WHITNEY			P = 0.840		P = 0.797		P = 0.883					
MEDIANA	110.2	109	0.01085	0.00805	16.1	16.9	86.8	100.4				

Tabla 3



PACIENTE	PRE Y POST GRUPO PLACEBO										SEXO	VACIAMIENTO PRE	VACIAMIENTO POST	EVALUACION SUBJETIVA
	B	B'	K	K'	T log	T log'	T 1/2	T 1/2'	T 1/2*	Y 1/2*				
1	112.69	114.57	0.0076	0.0185	15.6	7.4	101.8	53.7	F	NL	A	EXCELENTE	BUENA	
2	116.01	120.83	0.0089	0.007	16.7	26.90	99	118.5	M	NL	NL	EXCELENTE	BUENA	
3	111.03	116.5	0.0093	0.0092	12.7	30.8	102.9	105.5	F	NL	NL	REGULAR	BUENA	
4	129.85	123.51	0.0119	0.0103	22	20.6	90.5	92.2	F	NL	NL	BUENA	REGULAR	
6	68.65	114.21	0.0053	0.0094	22.8	14.2	115.7	91.6	F	NL	NL	BUENA	BUENA	
8	110.24	123.06	0.0094	0.0122	16.3	17	119.5	78.7	F	NL	NL	BUENA	BUENA	
7	135.6	143.74	0.018	0.0185	14.2	22	99.8	89.2	M	A	A	BUENA	BUENA	
8	109.96	107.77	0.0125	0.0118	7.3	6.3	84.3	67.4	F	A	A	REGULAR	REGULAR	
9	91.91	106.49	0.0115	0.012	7.3	6.8	59.2	78.1	F	A	A	BUENA	BUENA	
10	106.48	101.99	0.0027	0.0046	30	4.3	276.9	153	F	L	L	BUENA	BUENA	
11	106.48	120.12	0.0028	0.006	22	23	258.7	106.8	F	L	L	BUENA	REGULAR	
MEDIANA	110.24	118.5	0.0083	0.0103	15.6	17	101.8	91.6						
PERCENTIL 7.5	89.485	103.435	0.002725	0.0052	7.3	4.6	59.35	57.125						
PERCENTIL 97.5	128.7875	138.6025	0.015125	0.018	28.2	29.825	272.35	144.375						
WILCOXON	P = 0.0420	P = 0.4498			P = 0.9968	P = 0.320								

Tabla 4

PACIENTE	PRE Y POST GRUPO TRIMEBUTINA										SEXO	VACIAMIENTO PRE	VACIAMIENTO POST	EVALUACION SUBJETIVA
	B	B'	K	K'	T log	T log'	T 1/2	T 1/2'	T 1/2*	Y 1/2*				
1	131.74	184.08	0.0107	0.0141	25.7	43.5	98.9	100.2	F	NL	NL	EXCELENTE	BUENA	
2	118.27	102.31	0.0069	0.0103	17	8.9	83.9	77.6	F	NL	NL	EXCELENTE	BUENA	
3	119.4	128.42	0.0077	0.0093	22.9	25.1	105.5	101.2	F	NL	NL	BUENA	BUENA	
4	129.85	118.02	0.0152	0.008	16.6	21.5	71.9	101.5	F	NL	NL	BUENA	REGULAR	
6	132.83	113.06	0.0107	0.01	28.40	12.8	95.2	95.7	F	NL	NL	BUENA	BUENA	
8	109.01	133.09	0.0114	0.0119	7.8	24	78.1	66.7	M	NL	NL	BUENA	BUENA	
7	105.03	136.43	0.0069	0.0087	7.1	35.6	105.8	105.9	F	NL	NL	EXCELENTE	EXCELENTE	
6	98.85	101.81	0.0078	0.0102	1.5	1.7	86.5	57.8	F	NL	A	BUENA	BUENA	
9	103.74	127.92	0.007	0.015	5.3	18.4	97.6	65.1	F	NL	A	BUENA	BUENA	
10	107.89	106.87	0.0064	0.0138	11.9	6.9	116.9	61.7	F	NL	A	BUENA	BUENA	
11	127.67	156.27	0.0121	0.02335	20.1	19.6	82.9	56	M	NL	A	REGULAR	REGULAR	
12	117.84	135.96	0.0087	0.0131	18.9	23.4	102.8	80.2	F	NL	NL	BUENA	BUENA	
13	131.69	112.23	0.0121	0.0063	22.7	92.5	109.5	109.5	M	NL	NL	BUENA	BUENA	
14	125.24	91.89	0.0108	0.006	20.9	13.9	63.9	49	F	NL	NL	REGULAR	REGULAR	
16	106.15	112.01	0.0086	0.011	9	10.2	170.8	69.7	F	NL	A	BUENA	BUENA	
18	87.28	104.02	0.0132	0.0048	7.5	12.2	25.7	153.7	F	L	L	BUENA	BUENA	
17	117.01	130.19	0.0317	0.0149	23	15.7	40.7	61.87	M	A	A	BUENA	BUENA	
18	105.04	102.03	0.0025	0.0027	18.5	7.3	288.9	257.2	F	L	L	BUENA	BUENA	
19	106.8	137.03	0.0027	0.0075	30.7	42.1	270.4	123.4	F	L	L	BUENA	BUENA	
20	116.84	103.67	0.0022	0.0059	9.8	6.1	373.3	120.8	F	L	L	BUENA	BUENA	
21	97.29	120.3	0.0028	0.0113	7.8	18.4	241.1	84.2	M	NL	NL	BUENA	BUENA	
22	98.4	105.55	0.0021	0.0066	7.5	8.2	317.3	110.7	F	L	L	BUENA	BUENA	
23	90.41	87.65	0.0038	0.0095	28.9	13.9	168.4	48.5	F	L	A	BUENA	BUENA	
MEDIANA	109	113.7	0.0067	0.01	18.9	15.7	97.6	69						
PERCENTIL 2.5	89.005	90.0405	0.002155	0.003555	3.59	4.17	38.35	53.615						
PERCENTIL 97.5	132.1405	160.3645	0.012605	0.0187375	49.105	42.73	342.5	200.775						
WILCOXON	P = 0.0604	P = 0.207			P = 0.8911	P = 0.0348								

Tabla 5

PACIENTE	INTENSIDAD DE SINTOMAS								DOLOR ABDOMINAL
	PLENITUD	ERUCTOS	REGURGITACION	PIROSIS	NAUSEA	VOMITO			
1	9	10	9	2	0	0	0	0	
2	9	9	0	0	0	0	0	5	
3	9	7	4	6	6	1		5	
4	10	2	4	0	10	1		5	
5	7	1	0	0	1	0		0	
6	10	5	0	4	3	0		8	
7	9	6	2	1	0	0		0	
8	9	5	0	0	0	0		10	
9	9	2	3	1	4	1		7	
10	10	10	0	0	3	0		5	
11	7	8	8	0	0	0		5	
12	8	6	1	4	10	0		3	
13	9	1	0	0	0	0		0	
14	4	4	4	4	0	0		1	
15	10	8	2	0	0	0		7	
16	10	6	8	0	0	0		3	
17	8	2	2	4	0	0		0	
18	9	0	4	5	9	3		0	
19	8	8	8	8	8	8		0	
20	9	9	3	9	4	4		6	
21	5	0	0	3	0	0		5	
22	9	5	8	8	0	6		8	
23	8	10	6	3	3	0		5	
24	8	7	7	7	5	3		4	
25	8	9	3	0	4	0		4	
26	8	10	8	0	4	0		0	
27	10	0	0	0	0	0		6	
28	3	2	4	0	2	2		0	
29	10	7	5	6	0	0		0	
30	9	0	9	3	0	0		0	
31	7	5	0	8	10	0		10	
32	8	7	0	7	3	0		1	
33	9	10	7	0	10	0		5	
34	8	0	9	0	7	0		0	
MEDIANA	9.00	6.00	3.50	1.50	2.50	0.00		4.00	

Tabla 6

COMPARACION DE SINTOMAS BASICOS EN GRUPOS PLACEBO Y TRASMUTINA

PACIENTE	PLENITUD		ERUCTOS		REGURGITACION		PIROSIS		NAUSEA		VOMITO		COLOR ACIDURAL	
	PLA	TRI	PLA	TRI	PLA	TRI	PLA	TRI	PLA	TRI	PLA	TRI	PLA	TRI
1	9	8	10	6	9	1	2	4	0	10	0	0	0	0
2	9	9	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	9	4	7	4	4	4	6	4	6	0	1	0	0	0
4	10	10	2	8	4	2	0	10	10	0	1	0	0	5
5	10	10	6	6	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0
6	9	10	3	2	0	2	4	4	3	0	0	0	0	0
7	8	8	8	8	0	4	1	5	0	6	0	3	0	0
8	10	9	10	2	0	3	1	6	0	4	1	4	7	6
9	10	6	6	6	0	0	0	3	3	0	0	0	5	5
10	10	7	8	8	8	8	0	8	0	0	0	6	5	8
11	7	8	8	8	8	8	0	7	0	0	0	0	5	8
12	8	8	10	10	7	7	7	7	0	0	0	0	5	5
13	8	8	8	8	8	8	7	7	0	3	3	0	4	4
14	8	8	10	10	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0
15	8	10	8	10	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0
16	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	3	3	2	2	4	4	0	0	2	2	0	0	2	0
18	10	10	7	7	5	5	6	6	0	0	0	0	0	0
19	9	9	0	0	8	8	3	3	0	0	0	0	0	0
20	7	7	5	5	0	0	8	8	0	10	0	0	0	0
21	8	8	7	7	0	0	7	7	0	3	0	0	0	0
22	8	8	10	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
23	8	8	8	8	9	9	0	0	0	7	0	0	0	0
MEIANA	9.00	8.00	8.00	6.00	2.00	4.00	0.00	3.00	1.00	3.00	0.01	0.00	5.10	3.00
MAIN WHIT	P = 0.151		P = 0.507		P = 0.711		P = 0.122		P = 0.603		P = 0.786		P = 0.217	

Table 7

SINTOMAS DESPUES DE PLACEBO Y TRASMUTINA

PACIENTE	PLENITUD		ERUCTOS		REGURGITACION		PIROSIS		NAUSEA		VOMITO		COLOR ACIDURAL	
	PLA	TRI	PLA	TRI	PLA	TRI	PLA	TRI	PLA	TRI	PLA	TRI	PLA	TRI
1	6	3	7	2	3	0	0	0	0	2	0	0	0	1
2	4	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
3	6	1	8	0	5	1	6	1	0	0	0	0	0	0
4	2	4	5	4	7	2	0	0	8	0	3	0	0	1
5	2	4	5	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
6	7	4	7	3	0	0	0	5	3	0	0	0	0	3
7	3	2	4	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
8	5	3	6	5	0	5	0	5	0	0	0	0	0	0
9	2	7	1	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
10	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	10	8	10	0	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0
12	5	5	5	5	2	2	0	7	0	3	0	0	10	8
13	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	5
14	7	7	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
15	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	5	1	0	1	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0
18	5	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
19	10	10	4	4	0	0	5	9	5	0	0	0	0	10
20	3	3	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1
21	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	7	7	7	7	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0
23	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MEIANA	5.00	4.00	5.00	2.00	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00
MAIN WHIT	P = 0.2825		P = 0.0005		P = 0.531		P = 0.2317		P = 0.976		P = 0.653		P = 0.854	

Table 8

PACIENTE	SINTOMAS PRE Y POST GRUPO PLACEBO																							
	VACIAMIENTO		PLENTIUD		ERUCTOS		REGURGITACION		PIROSIIS		NAUSEA		VOMITO		DOLOR ABDOMINAL		OTROS							
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST						
1	NL	A	9	6	10	7	9	3	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0						
2	NL	NL	9	4	9	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0						
3	NL	NL	9	9	7	8	4	5	6	6	0	5	1	1	5	6	8	8						
4	NL	NL	10	7	2	5	4	7	0	0	10	8	1	5	9	10	0	0						
6	NL	NL	7	2	1	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5	7	6						
6	NL	NL	10	7	5	7	0	0	4	0	3	3	0	0	8	3	10	7						
7	A	A	9	3	6	4	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7	3						
8	A	A	9	5	5	8	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	10	5						
9	A	NL	9	2	2	1	3	0	1	0	4	0	1	0	7	0	5	2						
10	L	L	10	4	10	2	0	0	0	0	3	0	0	0	5	3	6	5						
11	L	NL	7	10	8	10	8	6	0	0	0	0	0	0	5	10	7	10						
MEDIANA			9.00	5.00	6.00	5.00	2.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	5.00	3.00								
WILCOXON			P = 0.0024	P = 0.6008	P = 0.313	P = 0.125	P = 0.0625	P = 1.00	P = 0.42															

Tabla 9

PACIENTE	SINTOMAS PRE Y POST GRUPO TRIMEBUTINA																							
	VACIAMIENTO		PLENTIUD		ERUCTOS		REGURGITACION		PIROSIIS		NAUSEA		VOMITO		DOLOR ABDOMINAL		OTROS							
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST						
1	NL	NL	8	3	6	2	1	0	4	1	10	2	0	0	8	3	8	3						
2	NL	NL	9	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0						
3	NL	NL	4	1	4	1	4	1	4	2	0	0	0	0	0	1	6	8						
4	NL	NL	10	4	8	4	2	2	0	0	0	1	0	0	5	7	0	5						
6	NL	NL	8	4	2	3	2	0	4	5	0	0	0	0	9	3	0	0						
7	NL	NL	9	2	0	0	4	0	5	1	9	1	3	0	6	0	7	0						
8	NL	A	8	3	8	5	8	5	8	5	8	0	8	5	8	0	8	2						
9	NL	A	9	7	9	4	3	0	9	4	4	4	4	7	5	6	10	7						
10	NL	A	5	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	7	5	6	4						
11	NL	A	9	8	5	0	8	9	8	7	0	0	0	0	10	8	6	5						
12	NL	NL	8	5	10	5	6	2	3	7	3	3	0	4	5	10	6	4						
13	NL	NL	8	3	7	3	7	3	7	3	5	0	3	0	7	4	10	4						
14	NL	NL	8	7	9	8	3	0	0	0	4	0	0	0	5	4	9	9						
15	NL	A	8	0	10	2	8	1	0	0	4	0	0	0	10	0	9	3						
16	A	L	10	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	6	8	0						
17	A	A	3	1	2	1	4	2	0	0	2	0	2	1	2	0	1	1						
18	L	L	10	5	7	0	5	2	6	2	0	1	0	0	0	0	7	0						
19	L	NL	9	10	0	0	9	9	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0						
20	L	NL	7	7	5	4	0	0	6	5	10	8	0	0	10	10	5	4						
21	L	NL	8	3	7	2	0	0	7	2	3	0	0	0	3	1	5	2						
22	L	NL	8	4	10	5	7	3	0	0	10	4	0	0	5	0	0	0						
23	L	A	8	7	0	0	9	7	0	0	7	0	0	0	10	0	0	0						
MEDIANA			8	4	6	2	4	2	3	1	3	0	0	0	5	3								
WILCOXON			P = 0.001	P = 0.000101	P = 0.0004	P = 0.0906	P = 0.528	P = 0.156	P = 0.00188															

Tabla 10

PACIENTE	SINTOMAS GRUPOS TRIMEBUTINA/PLACEBO VACIAMIENTO NORMAL																							
	VACIAMIENTO		PLENITUD		ERUCTOS		REQUIRITACION		PIROSIS		NAUSEA		VOMITO		DOLOR ABDOMINAL									
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST								
1	NL	NL	8	3	6	2	1	0	4	1	10	2	0	0	8	3								
2	NL	NL	9	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
3	NL	NL	4	1	4	1	4	1	4	2	0	0	0	0	0	1								
4	NL	NL	10	4	8	4	2	2	0	0	0	1	0	0	5	7								
5	NL	NL	10	4	6	3	6	2	0	0	0	0	0	0	8	3								
6	NL	NL	8	4	2	3	2	0	4	5	0	0	0	0	6	0								
7	NL	NL	8	2	0	0	4	0	5	1	9	1	3	0	0	0								
8	NL	A	8	3	6	5	6	5	8	5	8	0	2	5	9	0								
9	NL	A	9	7	8	4	3	0	8	4	4	4	4	7	5	6								
10	NL	A	5	3	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	7	5								
11	NL	A	9	8	5	0	0	8	3	0	0	0	0	0	7	5								
12	NL	NL	8	5	10	5	6	2	3	7	0	0	6	0	10	8								
13	NL	NL	8	3	7	3	7	3	3	7	3	3	0	0	4	5								
14	NL	NL	8	7	9	8	3	0	0	0	4	0	0	0	7	4								
15	NL	A	8	0	10	2	8	1	0	0	4	0	0	0	5	4								
1	NL	A	9	6	10	7	9	3	2	0	0	0	0	0	10	0								
2	NL	NL	9	4	9	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1								
3	NL	NL	9	9	7	6	4	5	6	6	0	0	0	0	5	0								
4	NL	NL	10	7	2	5	4	7	0	0	10	8	1	5	8	9								
6	NL	NL	7	2	1	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0								
8	NL	NL	10	7	5	7	0	0	4	0	3	3	0	0	0	5								
Mediana			9	9	8	6	4	4	3	3	3	3	0	0	8	3								

Tabla 11

PACIENTE	SINTOMAS GRUPO TRIMEBUTINA/PLACEBO VACIAMIENTO ACCELERADO																							
	VACIAMIENTO		PLENITUD		ERUCTOS		REQUIRITACION		PIROSIS		NAUSEA		VOMITO		DOLOR ABDOMINAL									
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST								
16	A	L	10	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6								
17	A	A	3	1	2	1	4	2	0	0	2	0	2	1	2	0								
7	A	A	9	3	6	4	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0								
8	A	A	9	5	5	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
9	A	NL	8	2	2	1	3	0	1	0	4	0	1	0	7	0								
Mediana			9	2	2	2	2	0	0	0	0	0	1	0	7	0								

Tabla 12

PACIENTE	SINTOMAS GRUPOS TRIMEBUTINA/PLACEBO VACIAMIENTO LENTO																							
	VACIAMIENTO		PLENITUD		ERUCTOS		REQUIRITACION		PIROSIS		NAUSEA		VOMITO		DOLOR ABDOMINAL									
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST								
18	L	L	10	5	7	0	5	2	6	2	0	1	0	0	0	0								
19	L	NL	9	10	0	0	9	3	10	0	0	0	0	0	0	0								
20	L	NL	7	7	5	4	0	0	8	5	10	9	0	0	10	10								
21	L	NL	8	3	7	2	0	0	7	2	3	0	0	0	3	1								
22	L	NL	8	4	10	5	7	3	0	0	10	4	0	0	5	5								
23	L	A	8	7	0	0	9	7	0	0	7	0	0	0	10	0								
10	L	A	10	4	10	2	0	0	0	0	3	0	0	0	5	3								
11	L	NL	7	10	8	10	6	6	0	0	0	0	0	0	5	10								
Mediana			8.5	7	7	6	6	6	1.5	3	3	0	0	0	5	5								

Tabla 13

CORRELACION VACIAMIENTO/SINTOMAS GRUPOS PLACEBO Y TRIMEBUTINA						
VACIAMIENTO	NORMAL	LENTO	NORMAL	ACELERADO	LENTO	ACELERADO
SINTOMAS						
PLENITUD	9	8.5	9	9	8.5	9
WILCOXON	p = 1.00		p = 1.00		p = 1.00	
ERUCTOS	6	7	6	2	7	2
WILCOXON	p = 1.00		p = 1.00		p = 1.00	
REGURGITACION	4	6	4	2	6	2
WILCOXON	p = 1.00		p = 1.00		p = 1.00	
PIROSIS	3	1.5	3	0	1.5	0
WILCOXON	p = 1.00		p = 1.00		p = 1.00	
NAUSEA	3	3	3	0	3	0
WILCOXON	p = 1.00		p = 1.00		p = 1.00	
VOMITO	0	0	0	0	0	0
WILCOXON	p = 1.00		p = 1.00		p = 1.00	
DOLOR ABDOMINAL	5	5	5	7	5	7
WILCOXON	p = 1.00		p = 1.00		p = 1.00	

Tabla 14

	EVALUACION SUBJETIVA			
	PACIENTE		MEDICO	
	PLACEBO	TRIMEBUTINA	PLACEBO	TRIMEBUTINA
EXCELENTE	2	3	0	1
BUENA	7	16	7	17
REGULAR	2	2	3	3
MALA	0	2	1	2
MANN WHITNEY	P = 0.486		P = 0.686	

Tabla 15

**PROTOCOLO TRIMEBUTINA**

---

Paciente No.

Fecha

Iniciales :

**EXAMEN FISICO**

Registro de la presencia de anomalías en cada región examinada

Cabeza : \_\_\_\_\_

Cuello : \_\_\_\_\_

Campos pulmonares : \_\_\_\_\_

Ruidos Cardiacos : \_\_\_\_\_

Abdomen : \_\_\_\_\_

Extremidades superiores : \_\_\_\_\_

Extremidades inferiores : \_\_\_\_\_

Investigador \_\_\_\_\_

Fecha :   /  /  

Anexo 1

**PROCOLO TRIMEBUTINA**

DIA 0

No. Paciente

Fecha de entrada al estudio : \_\_\_\_\_

Iniciales :

Edad

Sexo

Ocupación : \_\_\_\_\_

Consentimiento por escrito : Si  No

**Datos Clínicos**

Tabaquismo : Si  No

No. cigarrillos/día :

Alcoholismo : Si  No

Frecuencia : \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de síntomas :   /  /  

Severidad :

Saciedad :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Eructos :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Regurgitación	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Pírosis :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Nausea :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Vómito :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Dolor abdominal :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Otros :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

Investigador \_\_\_\_\_

Fecha :   /  /



**PROTOCOLO TRIMEBUTINA**

DIA 14

No. Paciente

Fecha de entrada al estudio : \_\_\_\_\_

Iniciales :

Edad

Sexo

Ocupación : \_\_\_\_\_

Consentimiento por escrito : Si  No

**Datos Clínicos**

Tabaquismo : Si  No

No. cigarrillos/día :

Alcoholismo : Si  No

Frecuencia : \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de síntomas :   /  /  

Severidad :

Saciedad :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Eructos :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Regurgitación :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Pirosis :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Nausea :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Vómito :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Dolor abdominal :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Otros :	-----	<input type="checkbox"/>
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

Investigador \_\_\_\_\_

Fecha :   /  /

**PROCOLO TRIMEBUTINA**

---

No. Paciente

Iniciales

**EXAMENES DE LABORATORIO**

Parámetro	Rango Normal	Día 0	Día 14
Hb			
Leucocitos			
Linfocitos			
Monocitos			
Eosinófilos			
Basófilos			
Plaquetas			
Urea			
Creatinina			
Bilirrubina Tot			
ALP			
AST			
ALT			
TPT			
Glucosa			

EGO : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Heces : Sangre oculta  Positivo  Negativo

**PROCOLO TRIMEBUTINA**

Paciente No.

Iniciales :

**EXAMENES DE GABIENTE**

Serie esófagogastroduodenal SI  NO

Fecha

Resultados : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Panendoscopia SI  NO

Fecha

Resultados : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**GAMMAGRAFIA**

	Basal	Final
t ½	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
t lag		
k		

Observaciones : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Investigador \_\_\_\_\_

Fecha :    /    /

**PROCOLO TRIMEBUTINA**

---

No. Paciente

Iniciales

***EVALUACION SUBJETIVA DE RESULTADOS***

Paciente :	Mala	Aceptable	Buena	Excelente
Médico :	Mala	Aceptable	Buena	Excelente

Efectos colaterales de la Trimebutina

Presentes = 1                      Ausentes = 2     

Si se presentaron efectos colaterales favor de llenar la forma correspondiente.

Opinión final del investigador :

---

---

---

---

---

---

\_\_\_\_\_  
Investigador

Fecha : \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO TRIMEBUTINA  
EVENTOS ADVERSOS**

Fecha   No. paciente   Iniciales

**REGISTRE CUALQUIER EVENTO ADVERSO OBSERVADO O DETECTADO MEDIANTE LA SIGUIENTE PREGUNTA: ¿Se siente usted de alguna forma diferente desde el inicio del estudio o desde su última visita?**  
 Si ( ) No ( ) Si la respuesta es afirmativa registre la información en las casillas (una columna por cada evento).

Evento adverso			
Fecha de Inicio Fecha de Terminación Duración (<24hrs)			
Presente antes o al inicio del estudio	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Intensidad	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo
Curso	<input type="checkbox"/> Unico <input type="checkbox"/> Continuo <input type="checkbox"/> Intermittente	<input type="checkbox"/> Unico <input type="checkbox"/> Continuo <input type="checkbox"/> Intermittente	<input type="checkbox"/> Unico <input type="checkbox"/> Continuo <input type="checkbox"/> Intermittente
Acción tomada	<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Cambio de dosis <input type="checkbox"/> Interrupción <input type="checkbox"/> Suspensión	<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Cambio de dosis <input type="checkbox"/> Interrupción <input type="checkbox"/> Suspensión	<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Cambio de dosis <input type="checkbox"/> Interrupción <input type="checkbox"/> Suspensión
Evolución	<input type="checkbox"/> Continuación del evento <input type="checkbox"/> Evento resuelto <input type="checkbox"/> Tratamiento específico <input type="checkbox"/> Puso en peligro la vida <input type="checkbox"/> Incapacitante <input type="checkbox"/> Hospitalización	<input type="checkbox"/> Continuación del evento <input type="checkbox"/> Evento resuelto <input type="checkbox"/> Tratamiento específico <input type="checkbox"/> Puso en peligro la vida <input type="checkbox"/> Incapacitante <input type="checkbox"/> Hospitalización	<input type="checkbox"/> Continuación del evento <input type="checkbox"/> Evento resuelto <input type="checkbox"/> Tratamiento específico <input type="checkbox"/> Puso en peligro la vida <input type="checkbox"/> Incapacitante <input type="checkbox"/> Hospitalización
Relación con el tratamiento de estudio	<input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> No valorable <input type="checkbox"/> No relacionado <input type="checkbox"/> Prob. no relacionado <input type="checkbox"/> Prob. relacionado <input type="checkbox"/> Relacionado	<input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> No valorable <input type="checkbox"/> No relacionado <input type="checkbox"/> Prob. no relacionado <input type="checkbox"/> Prob. relacionado <input type="checkbox"/> Relacionado	<input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> No valorable <input type="checkbox"/> No relacionado <input type="checkbox"/> Prob. no relacionado <input type="checkbox"/> Prob. Relacionado <input type="checkbox"/> Relacionado