



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

Respuesta de los síntomas digestivos ante el uso de
Ciproheptadina en pacientes diagnosticados con
Dispepsia Funcional del servicio de
Gastroenterología del Instituto Nacional de Salud
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUB ESPECIALISTA EN :

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. María Fabiana Camberos Guerrero

TUTORES DE TESIS:

DR. SEAN ALEX TRAUERNICHT MENDIETA
DRA. AMÉRICA LILIANA MIRANDA LORA



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

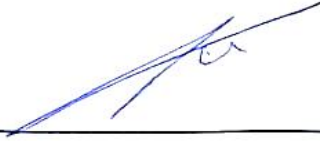


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

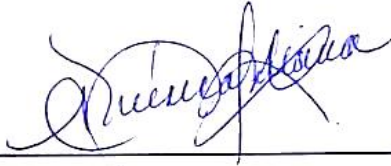
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dr. Sean Alex Trauernicht Mendieta
Pediatría - Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Endoscopia Pediátrica
Motilidad Gastrointestinal Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. América Liliana Miranda Lora
Investigador en Ciencias Médicas C
Unidad de Investigación Epidemiológica en Endocrinología y Nutrición
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Salvador Villalpando Carrión.
Pediatría - Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
JEFE DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

La mayor fuerza de todas es la que “nace” de tu interior... cuando empezaste a crecer en mí, me diste “superpoderes” para iniciar, transitar y ahora lograr una partecita de todo lo grande que tendremos juntas más adelante, te amo mi reina mi Belén Carolina.

A mis padres agradecerles infinitamente el nunca haber soltado mi mano, NUNCA; viva muestra de las grandes bendiciones de DIOS: nuestra FAMILIA. Mi Máximo, eres el reflejo de mi hermana, una de las mujeres que más quiero, tus grandes manifestaciones de afecto son mi alegría.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO	1
A. Epidemiología.....	3
B. Fisiopatología	4
C. Tratamiento.....	5
2. ANTECEDENTES	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
5. JUSTIFICACIÓN	12
6. HIPÓTESIS	13
7. OBJETIVOS	13
A. Objetivo General.....	13
B. Objetivos específicos.	13
8. MÉTODOS	14
A. Diseño de estudio.....	14
B. Población y muestra.....	14
9. CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	16
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
12. RESULTADOS	18
13. DISCUSIÓN	20
14. CONCLUSIÓN	23
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	23
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO ..	27
18. ANEXOS	28

1. MARCO TEÓRICO

Los trastornos funcionales se refieren a un conjunto de síntomas crónicos sin causa orgánica o bioquímica, que para definirlos solo pueden utilizarse SÍNTOMAS, pues carecen de marcadores biológicos objetivos.

Los pacientes se identifican por su pertenencia a algunos de los subgrupos sintomáticos, que se basan principalmente en opiniones de consenso, denominadas “Criterios de Roma” (1).

En 2016 se ha publicado la última revisión de dichos criterios, se conocen como Criterios pediátricos Roma IV. Se dividen según la edad en 2 grandes grupos (2):

1. Menores de cinco años (neonato y niño pequeño):

- G1 Regurgitación del lactante
- G2 Síndrome de rumiación
- G3 Síndrome de vómitos cíclicos
- G4 Cólico del lactante
- G5 Diarrea funcional
- G6 Disquecia del lactante
- G7 Estreñimiento funcional

2. Trastornos digestivos funcionales pediátricos: niño mayor y adolescente (de 4 a 18 años):

- H1. Trastornos de náuseas y vómitos funcionales
- H1a. Síndrome de vómitos cíclicos

- H1b. Náuseas funcionales y vómitos funcionales (Síndrome de Nausea y Vómito Crónico)
- H1c. Síndrome de rumiación
- H1d. Aerofagia
- H2. Trastornos de dolor abdominal funcional
 - H2a. Dispepsia funcional (DF) (H2a1: Síndrome de Estrés Postprandial, H2a2: Síndrome de Dolor Epigástrico): Debe incluir al menos 1 o más de los siguientes síntomas durante al menos 4 días al mes y un mínimo de 2 meses antes del diagnóstico:
 - ✓ Plenitud postprandial.
 - ✓ Saciedad precoz.
 - ✓ Dolor epigástrico o ardor no asociado con la defecación
 - ✓ Los síntomas no se pueden atribuir a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada.

Subtipos:

H2a1: Síndrome de disconfort o estrés postprandial: Incluye una plenitud postprandial o sensación de saciedad precoz molestas que impiden terminar una comida normal.

Criterios de apoyo: la presencia de distensión en abdomen superior, náuseas postprandiales o eructos excesivos.

H2a2: Síndrome del dolor epigástrico: Incluye un ardor o quemazón molesto localizado en epigastrio, que es lo suficientemente importante como para interferir con sus actividades normales. No se trata de un dolor generalizado ni localizado en

otra región del abdomen o tórax y no se alivia con la defecación o eliminación de eructos.

Criterios de apoyo:

- ✓ Dolor tipo ardor o quemazón no localizada a nivel retro esternal.
- ✓ Dolor normalmente desencadenado por la ingesta de alimentos, aunque puede ocurrir también en ayunas.
- H2b. Síndrome de intestino irritable
- H2c. Migraña abdominal
- H2d. Dolor abdominal funcional no especificado de otra Forma
- H3. Trastornos funcionales de la defecación
 - H3a. Estreñimiento funcional
 - H3b. Incontinencia fecal no retentiva

A. Epidemiología

En un meta análisis reciente de 58 estudios que incluían cerca de 200,000 pacientes, la prevalencia agrupada de trastornos gastrointestinales funcionales relacionados con el dolor abdominal fue de un 13.5% (IC 95% 11.8-15.3), siendo el más frecuente el síndrome de intestino irritable (8.8%), seguido de la dispepsia funcional (4.5%). Existe una mayor frecuencia del trastorno en niñas, detectándose una prevalencia del 15.9% frente a un 11.5% en niños (1.4:1). A nivel geográfico es difícil realizar una comparación global pues no existen datos de regiones tales como África o Australia; sin embargo, sí parece existir una mayor prevalencia de este tipo de trastornos en Sudamérica (16.8%) y Asia (16.5%) en comparación con Europa (10.5%) (3).

B. Fisiopatología

La 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina, es una molécula que se incluye dentro del grupo de las mono-aminas, sintetizada en este caso, a partir del aminoácido triptófano.

Aproximadamente el 90 % del total de la serotonina (5-HT) presente en el cuerpo humano, se encuentra en el tracto gastrointestinal. Las células entero cromafines y las neuronas serotoninérgicas del plexo mientérico sintetizan, almacenan y secretan serotonina, que funciona como factor paracrino, hormona endocrina, neurotransmisor y factor de crecimiento. Varios subtipos de receptores 5-HT regulan la motilidad intestinal, secreción y sensibilidad visceral (4).

Por lo anteriormente mencionado es que se ha propuesto (5,6) que la alteración de la serotonina intestinal (5-HT) lleva a los mecanismos presentes en los Trastornos Gastrointestinales Funcionales (TGIF), que incluyen:

1. Motilidad gastrointestinal alterada
2. Hipersensibilidad visceral (predominio a nivel gástrico en la dispepsia funcional)
3. Alteración de la secreción gastrointestinal
4. Disfunción del eje cerebro-intestino.

C. Tratamiento

Se sabe que un antagonista del receptor 5-HT₃ (ondansetrón) es eficaz en el tratamiento de los síntomas dispépticos postinfecciosos, pero actualmente estudios en animales han demostrado que la contracción fúndica y la relajación del estómago están regulados por la 5-HT pero a través de otros receptores como el 5-HT_{2A} y receptores 5-HT_{2B} según lo informado en ratas, conejillos de indias y pollos, así como en el antro en perros. En estos últimos, la estimulación del receptor 5-HT₂ induce menos contracciones del esfínter esofágico, las mismas fueron inhibidas tras la administración de ciproheptadina (7,8).

Por lo anteriormente mencionado, se ha propuesto que la ciproheptadina, un antagonista de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, cuenta con un uso fuera de etiqueta (“off label”) para los TGIF. Cabe recalcar, que la evidencia actual es aún insuficiente.

Hasta nuestro conocimiento, sólo hay 8 estudios retrospectivos publicados que señalan la potencial eficacia de la ciproheptadina en niños con trastornos funcionales definidos aun en ese momento por Roma III (77% y 55% resolución de síntomas, respectivamente) (9).

Respecto a la dosis de ciproheptadina ésta depende de la edad del paciente: 2 mg, 2 a 3 veces al día (máximo de 12 mg al día) en niños de 2 a 6 años; 4 mg, 2 a 3 veces al día (máximo de 16 mg diariamente) en niños de 7 a 14 años, y 4 mg, 3 veces al día (máximo 0.5 mg/kg al día) en pacientes de 15 años y mayores. La dosis de la ciproheptadina para el tratamiento de trastornos gastrointestinales de tipo funcional no ha sido determinada por estudios clínicos aleatorizados. Estudios que han evaluado la dosis ponderal señalan rangos de (0.04-0.62 mg/kg al día) durante 2 semanas a 3 años, sin correlación entre la dosis y la duración de la terapia sobre la respuesta global al tratamiento con ciproheptadina (5).

Respecto a los efectos adversos de la ciproheptadina, no se han presentado efectos adversos importantes en estudios pediátricos. Las propiedades antihistaminérgicas de la ciproheptadina puede causar somnolencia y alteración de la coordinación, y su efecto antiserotonérgico puede explicar aumento del apetito y aumento de peso. Sus propiedades anticolinérgicas pueden causar síndrome anticolinérgico con síntomas de afectación al sistema nervioso central o periférico como taquicardia, midriasis, enrojecimiento facial, hiperpirexia, retención urinaria, mucosidad seca, disminución del tránsito intestinal, y disminución de la sudoración. Otros efectos reportados incluyen agitación, alucinaciones, ataxia, atetosis y convulsiones (5).

Debemos tomar en cuenta que hay una interacción entre los factores biológicos anteriormente mencionados con factores psicológicos y sociológicos en la historia natural del dolor abdominal tipo funcional (DATF). Una proporción significativa de niños con DATF tienen ansiedad o depresión clínicamente relevantes.

Además, un estudio encontró que entre el 35% y el 45% de los niños con DATF tienen elevaciones subclínicas de depresión y/o ansiedad. Esto presenta algunos desafíos en la implementación de terapia psicológica ya que no tienen una condición psicológica completamente diagnosticable.

Alinear la atención médica y psicológica permite un tratamiento más integral del paciente, se debe educar al niño y a la familia sobre la importancia de incorporar atención psicológica desde el principio. Algunas de las intervenciones psicológicas más comúnmente planteadas es la terapia cognitiva conductual, la hipnoterapia, el entrenamiento de relajación asistida mediante bio retroalimentación, yoga y mindfulness (10).

2. ANTECEDENTES

Una revisión reciente (5) identificó 8 estudios que evalúan el uso de la ciproheptadina como tratamiento de los TGIF.

1. *Sadeghian et al*, realizaron un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en el cual participaron niños entre 4.5-16 años (n=29). Se tomó como criterio de inclusión al dolor abdominal funcional (DAF) y se excluyeron otras enfermedades como DAF con características atípicas, electrocardiograma anormal, migraña abdominal, dolor crónico o dolor aliviado por una dieta libre de lactosa. Como tratamiento se inició ciproheptadina a dosis 0.25-0.5 mg/kg/día (máximo 12 mg/día niños de 2 a 6 años, máximo 16 mg/día niños de 7 a 14 años) con duración media de 2 semanas. Para medir los resultados se usaron escalas auto informadas: frecuencia e intensidad del dolor abdominal e impresión de los niños y padres. Los resultados fueron los siguientes: mejoría/resolución del dolor ($p = 0.002$) con RR 2.43 (IC 95%, 1.17-5.04); disminución de la intensidad del dolor ($p = 0,001$) con RR 3.03 (IC 95%, 1.29-7.11), impresión de mejoría de niños y padres (87% vs 36%, $p = .005$). Como efectos secundarios se obtuvieron: aumento del apetito 3 %, disminución de la secreción bronquial 3 %, no se han informado efectos secundarios graves (15).
2. *Madani et al.*, realizaron una revisión retrospectiva en la cual participaron niños entre 1-18 años (n = 34 para dispepsia funcional - DF), (n = 55 para DAF), (n = 18 para migraña abdominal - MA), (n = 10 para síndrome de intestino irritable - SII), (n = 8 para síndrome de vómitos cíclicos - SVC). Se tomaron como criterios de inclusión TGIF definidos por Roma III, con 1 a 75 meses de seguimiento. Se excluyeron aquello que no recibieron

ciproheptadina o la utilizaron por otros motivos, o bien aquellos en los que no se tuvieron consultas de seguimiento. La dosis inicial media fue de 0.14 mg/kg/día, dosis final media de 0.14 mg/kg/día en el grupo con mejoría completa, y 0.20 mg/kg/día, en el grupo sin mejoría o con mejoría parcial GSM/GPM. La duración media del tratamiento fue de 6 meses (rango de 1-48 meses). Para medir los resultados se usaron respuestas calificadas. Los resultados fueron los siguientes: mejoría completa en DF 77% (26 de 34), en DAF 66% (36 de 55), en MA 72% (13 de 18), en SII 100% (10 de 10), en SVC 75% (6 de 8). Como efectos secundarios se obtuvieron: 27% en el grupo con mejoría completa, 46% en el grupo de sin mejoría o mejoría parcial GSM/GPM. Somnolencia 12%, aumento de peso 10%, otros 6%, combinación 3% y aumento del apetito 1% (16).

3. *Rodríguez et al.*, realizaron una revisión retrospectiva en la cual participaron niños de 9 meses a 20 años (n = 44). Se tomaron como criterios de inclusión alguna causa de dispepsia orgánica DF (ROMA III) refractarias al tratamiento convencional, que se les haya dado ciproheptadina. Se excluyeron los casos en los cuales la ciproheptadina fuera administrada únicamente como un estimulante del apetito. La mediana de la dosis fue de 0.19 mg/kg/día (rango 0.04-0.62 mg/kg/día) con una media de duración de 20 semanas (rango 2-222 semanas). Para medir los resultados se usaron respuestas calificadas. Los resultados fueron los siguientes: respuesta significativa 41%, resolución 14%, falla 45%. Se reportaron 30% de efectos secundarios que incluyeron somnolencia 16%, cambio de comportamiento 6%, aumento de peso 5% y dolor abdominal 2.5% (17)

4. *Worawtanakul et al*, realizaron una revisión retrospectiva en la cual participaron niños de 3-15 años (n = 12). Se incluyeron MA tratada y se excluyeron aquellos en los que no se obtuvo registro del seguimiento. La dosis utilizada de ciproheptadina fue de 0.25-0.5 mg/kg/día, con una duración de 2-36 meses. Para medir los resultados se usaron respuestas calificadas: excelente, regular, pobre. Los resultados fueron los siguientes: respuesta excelente 33%, regular 50%, pobre 17%. Como efectos secundarios se reportaron somnolencia 8% y aumento de peso 8% (18).
5. *Pfau et al*, realizaron una revisión retrospectiva en la cual participaron niños de 2 a 18 años (n = 106), de los cuales n = 19 por los criterios de Lundberg. Se tomó como criterio de inclusión pacientes con vómitos recurrentes no diagnosticados. Se excluyeron pacientes previamente diagnosticados con otras enfermedades. Respecto al tratamiento, de los 19 pacientes solo 4 con diagnóstico de migraña abdominal recibieron tratamiento con ciproheptadina pero no se reporta dosis ni duración del mismo. Para medir los resultados se usaron respuestas calificadas: resolución completa, alguna respuesta, o sin respuesta. Los resultados fueron los siguientes: resolución completa 75% (3 de 4 pacientes). No se informaron efectos secundarios (19).
6. *Li et al*, realizaron un estudio de revisión y entrevistas estructuradas, en las cuales participaron niños menores de 18 años (n = 214). Se tomaron como criterios de inclusión SVC diagnosticados por el consenso de criterios diagnósticos, y al menos tres episodios discretos de vómitos. Se excluyeron otros diagnósticos. No se especifica la dosis y la duración. Para medir los resultados se usó el porcentaje de reducción en número de emesis o episodios. Los resultados fueron los siguientes: >50% de la reducción de

vómitos en el 46% de pacientes con migraña asociada a SVC (n = 32) y 0% en SVC no asociado a migraña. No hay reporte de la presencia de efectos (20).

7. *Boles et al*, realizaron un estudio mediante la aplicación de cuestionarios a un total de 62 participantes de los cuales 58 fueron niños. Se incluyeron pacientes con SVC por los criterios Fleischer y Li. Se consideraron aquellos que tenían 2 o más de los siguientes: retraso cognitivo global, convulsiones, miopatía, retraso del crecimiento, antecedentes heredo familiares de patología neuromuscular en rama materna. Se excluyeron casos de malrotación, tumor intracerebral, síndrome alcohólico fetal, cariotipo anormal y trastornos metabólicos. No se describen la dosis y duración del tratamiento con ciproheptadina. Los resultados reportaron un efecto benéfico en 8 de 14 pacientes (57%). No se describió la presencia de efectos (21).
8. *Andersen et al*, realizaron una revisión retrospectiva en la cual participaron niños de 2-16 años (n = 27). Se tomaron como criterios de inclusión: SVC por Fleischer y Li y se excluyeron causas orgánicas. Las dosis utilizadas fueron de 0.1-0.3 mg/kg/día. Para medir los resultados se usaron respuestas graduadas. Se reportó 66 % (4 de 6) con respuesta completa y 17% (1 de 6) con respuesta parcial. Como efectos secundarios se reportaron efectos sedantes y aumento de peso en algunos pacientes; sin otros efectos secundarios significativos (22).

Se puede observar claramente que de los estudios mencionados solo uno corresponde a ensayo, que, si bien tiene como criterio de inclusión al DAF, y es un ensayo controlado con placebo - que me permitiría evaluar la eficacia-, este consta de una muestra poco significativa. Al ser el único, se recalca la importancia de

realizar más estudios con mejor diseño metodológico y seguimiento a largo plazo, para evaluar la eficacia real de la ciproheptadina. La única publicación que incluye a la dispepsia funcional en su estudio es la revisión retrospectiva de *Madani et al*, con un buen tiempo de seguimiento posterior; sin embargo, incluye pacientes con otros diagnósticos lo que no permite evaluar el efecto real en la dispepsia funcional. El resto de las revisiones retrospectivas incluyen igualmente a pacientes adultos, y no cuentan con un grupo de control, haciendo que la valoración de la eficacia de la ciproheptadina sea insuficiente.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para poder definir los trastornos funcionales solo pueden utilizarse SÍNTOMAS, pues carecen de marcadores biológicos objetivos, haciendo que esto igualmente dificulte en qué momento iniciar tratamiento farmacológico (tipo y dosis). Los estudios en animales han demostrado buenos resultados de la ciproheptadina como tratamiento en los trastornos gastrointestinales funcionales, pero si enfocamos su efectividad en la Dispepsia Funcional (DF) se infiere que no ha sido estudiada formalmente en humanos. Hace falta información y evidencia pediátrica más amplia del uso de antihistamínicos bloqueantes de H1 ya que su eficacia en niños con dolor abdominal funcional, ha sido reportada solo en un ensayo doble ciego controlado con placebo, así como en otras dos revisiones retrospectivos para el tratamiento de dolor abdominal funcional, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable y migraña abdominal.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta en los síntomas digestivos de pacientes diagnosticados con dispepsia funcional del servicio de Gastroenterología del Instituto Hospital Infantil de México Federico Gomez, con el uso de ciproheptadina?

5. JUSTIFICACIÓN

El evaluar la respuesta en la mejoría de los síntomas gastrointestinales de dispepsia funcional tras la administración de ciproheptadina permitiría reforzar la hipótesis de una reactividad intestinal anómala frente a estímulos fisiológicos, nociceptivos y psicológicos estresantes que mejoran al administrar “off label” un antagonista del receptor 5-HT. La ciproheptadina ha reportado tener un perfil de seguridad aceptable y precio accesible, lo que podría disminuir las probabilidades de abandono de tratamiento.

Por lo anterior, la experiencia de un centro hospitalario de tercer nivel como el Departamento de Gastroenterología del Instituto Hospital Infantil de México Federico Gomez, será de utilidad para identificar las características clínicas, y de respuesta al tratamiento en pacientes con dolor abdominal de tipo funcional. La información obtenida podrá sustentar el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados que corroboren la eficacia de la ciproheptadina en los trastornos funcionales digestivos.

6. HIPÓTESIS

Los pacientes con dispepsia funcional tratados con ciproheptadina tendrán una disminución del 55% en los síntomas digestivos.

7. OBJETIVOS

A. Objetivo General

Evaluar la respuesta en los síntomas gastrointestinales y cambios antropométricos de pacientes tratados con ciproheptadina por diagnóstico de dispepsia funcional.

B. Objetivos específicos

- Describir las características clínicas de los pacientes con dispepsia funcional que recibieron tratamiento con ciproheptadina.
- Comparar los síntomas de pacientes con dispepsia funcional antes y después del tratamiento con ciproheptadina.
- Evaluar los cambios en índices antropométricos posteriores al tratamiento con ciproheptadina.

8. MÉTODOS

A. Diseño de estudio

Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo.

B. Población y muestra

- UNIVERSO: Pacientes pediátricos con diagnóstico de dispepsia funcional.
- POBLACIÓN: Pacientes entre 4 y 18 años del servicio de Gastroenterología del Hospital Infantil de México, diagnosticados con dispepsia funcional.
- MUESTRA: no aleatoria, por conveniencia.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de dolor abdominal funcional atendidos entre 2017 y 2022 con base en los criterios ROMA IV H2a, independientemente de haber sido sometidos a gastrostomía y/o funduplicatura.
- Entre 4 y 18 años al momento del diagnóstico
- Ambos sexos
- Que hayan recibido tratamiento con ciproheptadina.
- Tiempo de seguimiento como mínimo dos consultas por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica posterior al inicio de la ciproheptadina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente que no cuente con expediente clínico completo.
- Antecedente de gamagrama de vaciamiento gástrico compatible con gastroparesia.
- Diagnóstico de otros tipos de trastornos funcionales

PROCEDIMIENTOS

Se realizó la búsqueda dirigida en la unidad de archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez bajo los siguientes criterios de búsqueda: “K21.9”, “K21.0” “R101”, “R11X” “R104” “K30.X”, correspondiente a los diagnósticos de “enfermedad de reflujo gastroesofágico sin/con esofagitis”, “dolor abdominal” “Náuseas y Vómitos”, “dolores abdominales no especificados”, “dispepsia funcional”.

Se seleccionaron los expedientes de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y se realizó una revisión detallada de los mismos. Los datos fueron registrados en una base de datos diseñada *ex profeso* para los propósitos del estudio.

Debido a la naturaleza del estudio se consideró un estudio con riesgo menor al mínimo (Ley General de Salud en Materia de Investigación), por lo que no se requirieron cartas de consentimiento y asentimiento.

10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable predictora

Tratamiento con ciproheptadina (dosis, tiempo de administración).

Variables de resultado

Náusea, saciedad temprana, dolor abdominal, vómito y puntajes Z de peso y talla.

Tabla 1. Descripción de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Años transcurridos entre la fecha de nacimiento y la primera consulta. Se obtuvo a través del expediente clínico.	Cuantitativa continua Años
Sexo	Características fenotípicas que diferencian hombres de mujeres. Se obtuvo a través del registro del expediente.	Cualitativa nominal Hombre / Mujer
Diagnóstico	Se consideró el diagnóstico de dispepsia funcional de acuerdo con los criterios de Roma IV: presencia de al menos 1 de los siguientes: plenitud postprandial, saciedad precoz, dolor epigástrico o ardor no asociado con la defecación durante 4 días al mes por un periodo de al menos 2 meses. Se incluyeron los subtipos H2a1 y H2a2. (2). Se obtuvo de la nota del servicio de Gastroenterología.	Cualitativa nominal 1: Dispepsia Funcional 2: Probable enfermedad por reflujo gastroesofágico 3: Dolor Abdominal Crónico más enfermedad por reflujo gastroesofágico
Procedimiento terapéutico	Se registró el antecedente de gastrostomía y/o funduplicatura de acuerdo con el expediente.	Cualitativa nominal Sí / No
Síntomas	Reporte de: dolor abdominal, náuseas, saciedad o vómito. La información se obtuvo de las notas clínicas del expediente en las consultas de especialidad.	Cualitativa nominal Sí / No

Tiempo de evolución	Meses transcurridos entre el inicio de los síntomas hasta la fecha de la primera consulta.	Cuantitativa discreta Meses
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido entre la primera y la segunda consulta de acuerdo a los registros del expediente.	Cuantitativa discreta Meses
Dosis de ciproheptadina	Dosis total recibida en 24 horas y se realizó el cálculo ponderal. Los datos se obtuvieron del expediente clínico.	Cuantitativa continua mg/kg/día
Puntaje Z de peso	Se obtuvo el peso de la primera y la segunda consulta registrados en el expediente y se calculó el puntaje Z en PediTools. (14)	Cuantitativa continua Puntaje Z
Puntaje Z de talla	Se obtuvo la talla de la primera y la segunda consulta registrados en el expediente y se calculó el puntaje Z en PediTools. (14)	Cuantitativa continua Puntaje Z

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon las puntuaciones Z de peso y talla de acuerdo con la edad y sexo. Se aplicaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk). Se realizó estadística descriptiva con frecuencias absolutas y porcentajes para las variables nominales y MEDIANA y rangos para las variables cuantitativas, lo anterior debido a que algunas de éstas no cumplían con los supuestos de normalidad.

Para la comparación de las características clínicas antes y después del tratamiento se realizó un análisis de muestras emparejadas mediante la prueba de Wilcoxon para el caso de las variables cuantitativas y la prueba de McNemar para las variables nominales. Se consideró una significancia estadística con un valor de $p < 0.05$. El análisis se realizó en programa estadístico IBM SPSS.

12. RESULTADOS

Se incluyeron 25 pacientes cuyas características clínicas en la primera consulta se presentan en la Tabla 1. Respecto a los diagnósticos, la mayoría presentaba enfermedad por reflujo gastroesofágico, y unos cuantos como condición añadida la funduplicatura con gastrostomía. Se agruparon los síntomas en 4 categorías, de las cuales el síntoma predominante fue dolor abdominal, seguido de náuseas.

La dosis promedio de ciproheptadina administrada a los pacientes fue de 0.2mg/kg/día con un rango de 4 a 12 mg/día. Cabe recalcar igualmente que los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 4 meses.

En la Tabla 2 se observa que no hubo un cambio significativo en la mediana del puntaje Z de peso; sin embargo, observamos que hubo una discreta disminución del puntaje Z de talla. Respecto a los síntomas, hubo mejoría significativa en todos los síntomas, pero una mejoría absoluta del 100% en lo que respecta a saciedad y vómito.

TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PARTICIPANTES

HOMBRES n (%)	12 (48)
EDAD (años)	9.4 (4.0 ; 15.1)
PESO (kg)	33.4 (12.4 ; 98.0)
Z PESO	-0.1 (-3.2 ; 2.6)
TALLA (cm)	130.0 (90 ; 160)
Z TALLA	-1.3 (-4.4 ; 2.6)
DIAGNÓSTICO n (%)	
• Dispepsia funcional	9 (36)
• ERGE	12 (48)
• DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO + ERGE	4 (16)
FUNDUPLICATURA n (%)	4 (16)
GASTROSTOMÍA n (%)	4 (16)
SÍNTOMAS n (%)	
• NÁUSEAS	15 (60)
• DOLOR ABDOMINAL	18 (72)
• SACIEDAD TEMPRANA	8 (32)
• VÓMITO	12 (48)
DOSIS CIPROHEPTADINA (MG.KG.DIA)	0.2 (0.1 a 0.3)
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (MESES)	4 (3 a 11)

**Los valores se presentan en n (%) para las variables cualitativas y en mediana y mínimo y máximo de las variables cuantitativas. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico*

TABLA 2. COMPARACIÓN DE SÍNTOMAS Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS PRE Y POS TRATAMIENTO

CARACTERÍSTICAS	INICIAL*	FINAL*	p**
Z-PESO	-0.1 (-3.2 ; 2.6)	0.15 (-2.9 ; 2.5)	0.563
Z-TALLA	-1.3 (-4.4 ; 2.6)	-1.41 (-4.1 ; 1.81)	0.016
DOLOR ABDOMINAL	18 (72)	4 (16)	<0.001
NÁUSEAS	15 (60)	1 (4)	<0.001
SACIEDAD	8 (32)	0 (0)	<0.008
VÓMITO	12 (48)	0 (0)	<0.001

*Los valores se presentan en n (%) para las variables cualitativas y en mediana y mínimo y máximo para las variables cuantitativas. **Prueba de Wilcoxon para variables cuantitativas y McNemar para variables cualitativas.

13. DISCUSIÓN

El resultado más importante del estudio es la reducción entre 77 y 100% de la presencia de dolor abdominal, náusea, saciedad y vómitos ($p < 0.008$), lo cual señala que la ciproheptadina puede ejercer un efecto benéfico en la atención de los síntomas de la dispepsia funcional. En tabla 2 se evidencia la reducción de la presencia de dolor abdominal y náuseas en un 77,8 y 93.3% respectivamente, y respecto a saciedad y vómitos, en ambos la reducción fue del 100%. Otros estudios que han evaluado la utilidad de la ciproheptadina en niños con síntomas gastrointestinales superiores refractarios como náuseas, saciedad temprana, vómitos, arcadas después de funduplicatura y gammagrama de vaciamiento gástrico normal, mostrando resultados satisfactorios (9,12), similar a lo reportado en el presente estudio.

Atribuimos que el beneficio de la ciproheptadina en pacientes con dispepsia funcional se basa en su efecto de mejorar la acomodación fúndica y/o hipersensibilidad gástrica a la distensión, a través de su actividad antagonista frente a los receptores 5HT 2A y/o 2B de serotonina.

Estos receptores al estar localizados en el fondo gástrico, son bloqueados por la ciproheptadina por su alta afinidad hacia ellos, y se produce consecuentemente una relajación fúndica con mejoría de los síntomas (9,12,24).

La ciproheptadina es un medicamento aprobado para su uso como un orexigénico no esteroideo con acción específica estimulante del apetito. Se encuentra indicado en tratamiento en anorexia y sus secuelas, pérdida de peso, retardo en el crecimiento y desarrollo, estados hiponutricionales, insuficiencia anabólica, anemia, déficit ponderoestatural, astenia y convalecencia. Está indicado en deficiencias de cualquiera en los casos en donde es necesario estimular el anabolismo y el apetito (23). Sin embargo, poco se ha explorado sobre su uso en patología gastrointestinal de tipo funcional como la dispepsia funcional. Por lo anterior el reporte de la experiencia de su uso en una Unidad de Atención de Tercer Nivel resulta relevante.

A pesar de que se ha señalado que la ciproheptadina puede ejercer un efecto de incremento ponderoestatural, no pudimos identificar un incremento en el puntaje Z de peso y por el contrario observamos una disminución en el puntaje Z de la estatura. Lo anterior puede tener muchas explicaciones como la falta de un seguimiento uniforme de los pacientes que no permitiera identificar efectos en el peso o bien que no todos los pacientes presentaban peso bajo al inicio (28%). Lo anterior resulta relevante ya que, algunos pacientes con dispepsia funcional que puedan ser candidatos al uso de ciproheptadina no presentarán peso bajo y no sería deseable un incremento excesivo

de peso. Es decir, el mantener un puntaje de Z del peso es deseable en aquellos que no presentan peso bajo.

Por otro lado, hubo una disminución en el puntaje Z de talla que resultó significativa y no deseable; sin embargo, el tiempo de seguimiento puede no ser suficiente para evaluar cambios significativos en la estatura. Por lo que se requiere de estudios con mejor diseño metodológico que determinen el efecto real de la ciprohepatadina sobre el crecimiento con mayores periodos de seguimiento. Además, se debe de considerar que nutricionalmente de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el primer marcador de evolución favorable es el peso, y posteriormente la talla, por lo que pueden seguir teniendo bajo peso para su edad, debido al retraso del crecimiento previo (11).

Cabe recalcar igualmente, que estudios demuestran mayor efectividad de la ciproheptadina en pacientes que mejoraron 1 punto en el índice de masa corporal (12); coincidiendo esto con nuestro estudio ya que, de los pacientes obesos, el 100% no presento disminución de su índice de masa corporal traducido en persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento instaurado. Lo anterior puede estar relacionado con el mismo exceso de adiposidad que favorece los síntomas gastrointestinales o bien con la dosis total administrada, ya que no existe un consenso sobre la dosis total diaria o la dosis ponderal que debe ser administrada, resultado una amplia heterogeneidad en las intervenciones reportadas por estudios previos (5).

Dentro de los efectos secundarios se han reportado cefalea, sequedad de boca, náuseas, vómito, palpitaciones y visión borrosa (23); sin embargo, estos no fueron registrados en los expedientes de los pacientes.

14. CONCLUSIÓN

La ciproheptadina parece mejorar los síntomas gastrointestinales en niños con diagnóstico de dispepsia funcional, incluyendo a pacientes con antecedente de sintomatología de tipo funcional a pesar de haber sido sometidos a funduplicatura y gastrostomía previa.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD \ MES	2021							2022					
	JUNIO	JULIO	AGOS	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENERO	FEB	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
Elaboración del Planteamiento del problema, objetivos y justificación													
Revisión de bibliografía y construcción de marco teórico													
Diseño de metodología y elaboración del Protocolo													
Presentación de Protocolo													
Levantamiento de datos													
Análisis e interpretación de resultados													
Conclusiones													
Presentación de tesis													

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blesa Baviera LC. Trastornos digestivos funcionales pediátricos. Criterios Roma IV. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 99-114.
2. Di Lorenzo, Nurko, Drossman, Chang, Chey, Kellow, Tack, and Wittehead. ROME IV. Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. Disorders of Gut-Brain Interaction. First Edition. Published by the Rome Foundation Raleigh, North Carolina. Editor: Ceciel Rooker. 2016
3. Dolor abdominal crónico. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. 2017
4. Gershon, MD.;; Tack, J. (2007). The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders 132 (1). pp. 397-414.
5. Cyproheptadine: A Potentially Effective Treatment for Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Pediatr Ann.*2017;46(3):e120-e 125.
6. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics.* An Update on the Assessment and Management of Pediatric Abdominal Pain. *Review* 2021:12 373–393
7. Prins NH, Akkermans LM, Lefebvre RA, Schuurkes JA. Characterization of the receptors involved in the 5-HT-induced excitation of canine antral longitudinal muscle. *Br J Pharmacol.* 2001;134:1351-1359.
8. Barnette MS, Grous M, Manning CD, et al. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and SK&F 103829 contract canine lower esophageal sphincter smooth muscle by stimulating 5-HT₂ receptors. *Receptor.* 1992;2:155-167).

9. Safety and Efficacy of Cyproheptadine for Treating Dyspeptic Symptoms in Children. Leonel Rodríguez, MD, MS, Juan Díaz, MD, PhD, and Samuel Nurko, MD, MPH
10. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics. An Update on the Assessment and Management of Pediatric Abdominal Pain. Review 2021:12 373–393
11. Directrices para el tratamiento hospitalario de los niños con malnutrición grave de la Organización Mundial de la Salud,
12. Cyproheptadine Use in Children With Functional Gastrointestinal Disorders. Shailender Madani, Orlando Cortes, and Ronald Thomas. JPGN Volume 62, Number 3, March 2016
13. Norma oficial Mexicana para la atención a la Salud del Niño – Abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con Talla Baja. 2011
14. <https://peditools.org/>
15. Sadeghian M, Farahmand F, Fallahi GH, Abbasi A. Cyproheptadine for the treatment of functional abdominal pain in childhood: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Minerva Pediatr.* 2008;60:1367-1374.
16. Madani S, Cortes O, Thomas R. Cyproheptadine use in children with functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:409-413.
17. Rodriguez L, Diaz J, Nurko S. Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr.* 2013;163:261-267.
18. Worawattanakul M, Rhoads JM, Lichtman SN, Ushen MH. Abdominal migraine: prophylactic treatment and follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28:37-40.

19. Pfau BT, Li BU, Murray RD, Heitlinger LA, McClung HJ, Hayes JR. Differentiating cyclic from chronic vomiting patterns in children: quantitative criteria and diagnostic implications. *Pediatrics*. 1996;97:364-368.
20. Li BU, Murray RD, Heitlinger LA, Robbins JL, Hayes JR. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr*. 1999;134:567-572.
21. Boles RG, Adams K, Ito M, Li BU. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome with neuromuscular disease. *Am J Med Genet A*. 2003;120A(4):474-482.
22. Andersen JM, Sugerman KS, Lockhart JR, Weinberg WA. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics*. 1997;100:977-981.
23. https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/ciprolisina_soluci%C3%B3n/35/101/6922/146.
24. Saps M., Miranda A. *Gastrointestinal Pharmacology* 2016.

17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal debilidad del estudio es su naturaleza retrospectiva con revisión de expedientes que no presentan una adecuada codificación de la enfermedad. Sin embargo, los resultados alientan a considerar a la ciproheptadina como un tratamiento útil en los casos de dispepsia funcional. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos bien diseñados que evalúen la eficacia y seguridad del medicamento.

El pequeño tamaño de muestra y el corto tiempo de seguimiento no permite evaluar la evolución de los pacientes a largo plazo, principalmente en relación con la condición nutricia.

18. ANEXOS

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
NUMER	EXCE	DADES	SE	REGIS	TRAGNOSTIC	DX ASOCIADOS	INDUPLICATU	AMAGRAMA	STROMIA	HA INICIO DE LOS SINTO	LOR ABDOMIN	AUSEA	ACIEDA	VOMIT
1	1	15.1	98	849664	1	obesidad	0	0	0	1	1	0	0	0
2	2	7.25	26	839568	1		0	1	0	4	1	0	1	0
3	2	13.8	53	865696	3		0	0	0	45	1	1	0	0
4	1	14.50	60	831493	3	estreñimiento y obesidad	0	0	0	2	1	0	0	1
5	2	14.00	55	822620	2	migraña con aura, componente psicosis	0	1	0	47	0	1	1	1
6	2	4.16	13	847157	3	Traqueostomía, apendicectomía estado post paro encefalopatía	1	0	1	30	1	1	0	1
7	1	4.00	12	852354	2		0	1	0	12	0	1	0	1
8	1	14.9	39	851408	1		0	1	0	106	1	0	0	0
9	2	9.41	42	854641	1	APP ASMA LEVE	0	1	0	6	1	0	0	0
10	1	12.2	44	853240	1	Hipoacusia bilateral severa, Neuropatía óptica bilateral	0	0	0	48	1	0	0	0
11	1	4.41	16	859425	1	Retraso del Desarrollo Psicomotor, Estrabismo, Pie equinovaro	1	1	1	5	1	0	1	0
12	2	7.91	23	856977	2	estenosis de la arteria pulmonar,	0	1	0	13	0	1	0	1
13	2	14.50	50	803643	3	migraña sin aura, asma leve	0	0	0	26	1	1	0	0
14	2	14.50	40	848826	2	pb alergia al latex, eutrofico	0	1	0	15	0	1	1	0
15	1	9.91	34	866726	2		0	0	0	35	0	1	0	1
16	1	4.00	16	866711	2		0	0	0	10	0	1	0	1
17	1	9.83	29	866650	2	trastorno de ansiedad	0	0	0	14	0	1	1	0
18	1	4.58	13	843138	1	DNT LEVE, Retraso global del	0	1	0	3	1	0	0	0
19	1	6.41	18	866550	1		0	1	0	16	1	0	0	0
20	2	7.50	21	870350	2		0	1	0	3	1	1	0	si
21	2	4.00	16	863979	2	dnt leve	0	0	0	14	1	1	0	1
22	2	4.58	18	864093	2		1	0	1	5	1	1	1	1
23	2	11.4	41	865251	2		0	1	0	8	1	1	1	1
24	1	11.3	60	865550	2	obesidad	1	0	1	53	1	1	0	1
25	2	7.16	42	856864	1	vitiligo	0	0	0	4	1	0	1	0
1:M/2:F a6a:6.5							0:N/1:S	0:N/1:S	0:N/1:S	MESES (DIF ICONS Y SINT)	0:N/1:S	0:N/1:S	0:N/1:S	0:N/1:S

P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	
PRIMERA CONSUL	SEGUNDA CONSUL	PROHEPTADIR	DISMINUCION DE LOS S	RESOLUCION DE LOS SINTOMAS								
Fecha	Peso	Talla	MESES	Peso	Talla							
10.10.21	98	160	4	98.5	160	12	3					
20.07.21	26	115	5	27	115	8	3					
21.04.21	53	160	3	53	160	12	2				4ta consulta 07.01.22 suspenden ciproheptadir	
11.06.21	60	158	5	61.5	158	12	1				3era consulta 12.11.21 suspenden ciproheptadir	
17.01.20	55	165	4	55.8	165	12	9				5ta consulta 27.01.21 suspenden ciproheptadir	
08.01.22	12.9	90	4	13.6	90	4	3					
27.06.21	12.2	85	3	13.5	86	4	2				03.12.21 suspenden ciproheptadina	
03.10.19	39	130	11	42	140	12	11				28.08.20: se suspende tto	
02.12.16	42	140	5	42.7	142	8	12				20.02.19 se suspende tto	
12.08.17	43.8	147	5	44.9	147	8	24				3era consulta 25.02.20 se suspende ciprohept	
16.06.21	15.5	90	5	16	91.5	4	2					
04.12.21	22.5	115	4	23	115	8	3					
02.02.19	49.6	145	3	50	145	12	2				14.12.19 se suspende tratamiento	
10.01.19	39.6	145	5	41	148	12	4				5ta consulta 21.09.21 se suspende tratamiento	
23.11.21	33.5	130	4	40	130	12	2					
10.11.21	15.6	95	3	16.1	95	4	2					
28.01.21	29	130	6	30	133	4	5				12.11.21 se suspende tratamiento	
04.06.21	12.5	111	8	13.7	115	6	6					
11.11.21	18.3	111	4	18.7	111	4	3					
30.09.21	21	122	3	21.4	122	12	5				30.04.22 se suspende tratamiento	
10.07.20	16	95	5	17	95	4	4				05.07.21 se suspende tratamiento	
05.04.19	18	105	4	18	105	6	5				25.02.20 se suspende tratamiento	
11.09.20	41.3	135	4	43	136	8	8				28.12.2021 se suspende tratamiento	
30.05.20	60	140	6	60	140	12	9				01.06.21 se suspende tratamiento	
26.01.18	41.5	136	5	41.6	136	12	24				26.11.21 se suspende tto	
Tiempo segm						Dosis total por	MESES (DIF ICONS-	MESES (DIF ICONS/2da??-referencia padres)				
						referencia padres, previo a la						