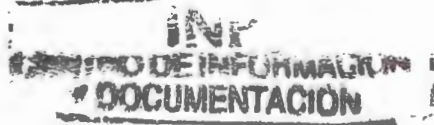




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**





**Eficacia de Cleboprida para el control de los
síntomas en la enfermedad por reflujo
gastroesofágico, en niños menores de 2 años
de edad con una dosis terapéutica de
15.63mcg/kg/día
(5 gotas por kilogramo de peso) en el
Instituto Nacional de Pediatría**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
DRA. FLOR DE MARÍA RAMÍREZ ORTÍZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**



**TUTOR DE TESIS:
DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS**




EFICACIA DE CLEBOPRIDA PARA EL CONTROL DE LOS SÍNTOMAS EN LA ENFERMEDAD POR
REFLUJO GASTROESOFÁGICO, EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS DE EDAD CON UNA DOSIS
TERAPÉUTICA DE 15.63MCG/KG/DÍA (5 GOTAS POR KILOGRAMO DE PESO) EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



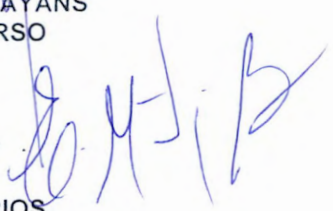

DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS
TUTOR DE TESIS



ÍNDICE



I. RESUMEN	01
II. INTRODUCCIÓN	05
III. OBJETIVO	24
IV. HIPÓTESIS	24
V. MATERIAL Y METODOS	24
VI. RESULTADOS	34
VII. DISCUSIÓN	40
VIII. CONCLUSIÓN	42
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
X. ANEXOS	52

Eficacia de Cleboprida para el control de los síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico, en niños menores de 2 años de edad con una dosis terapéutica de 15.63mcg/kg/día (5 gotas por kilogramo de peso) en el Instituto Nacional de Pediatría

Flor de María Ramírez Ortíz¹, Ericka Montijo Barrios², Jaime A. Ramírez Mayans³

Médico residente del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica **Tutor de tesis. Adscrito del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica*Profesor titular del curso de Gastroenterología y Nutrición pediátrica*

I. RESUMEN

Introducción: Los procinéticos gastrointestinales benzamidas, en la actualidad continúan siendo ampliamente utilizados para el tratamiento de trastornos de la motilidad, tales como reflujo gastroesofágico, gastroparesia, dispepsia funcional y constipación. La Cleboprida, es una ortopramida con propiedades antidopaminérgicas, que incrementa el efecto dopaminérgico, sustituyendo una amina del sitio de la cadena por un N-sustituto del núcleo de piperidina. Actúa bloqueando los receptores D2, produciendo así un incremento en la peristalsis intestinal (efecto procinético). Por lo anterior Cleboprida está indicada en los trastornos de motilidad del tubo digestivo, incluyendo el reflujo gastroesofágico.

El reflujo gastroesofágico continúa siendo un problema frecuente entre pediatras y gastroenterólogos, por lo que su adecuado tratamiento es fundamental, y el desarrollo de nuevos fármacos abre una expectativa para lograr el control de la enfermedad.

Hipótesis: Cleboprida es eficaz en el control de los síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños entre 2 y 24 meses de edad con una dosis terapéutica de 15.63 mcg/KG/día en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Objetivo: Determinar la eficacia de Cleboprida para el control de los síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños menores de 2 años con una dosis terapéutica de 15.63 mcg/kg/día (5 gotas por Kg de peso) en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Método: Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, en niños que acudieron al servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido entre octubre del 2009 a noviembre del 2010, con diagnóstico de reflujo gastroesofágico. A los pacientes se les administró la dosis terapéutica de cleboprida de 15.63 mcg/kg/día y se evaluó la respuesta clínica al medicamento. En todos los casos se realizó, al inicio un cuestionario de sintomatología de reflujo, medición del pH intraesofágico, gamagrama de vaciamiento gástrico. Lo anterior se repitió al mes, y se analizaron los resultados para encontrar diferencias significativas entre la sintomatología previo al inicio y posterior al tratamiento.

Resultados: En el estudio ingresaron 112 pacientes, comprendidos entre las edades de 2 a 24 meses, de los cuales, completaron el estudio un número de 71 pacientes, de los cuales la media de edad fue de 6.5 meses, 47% eran del sexo femenino y 53.5% masculinos. Los resultados de la pHmetría según los criterios diagnósticos de Boyle, para reflujo gastroesofágico, mostraron un porcentaje mayor de pHmetrías negativas (74.6%) en la visita posterior al inicio del tratamiento con cleboprida en comparación con la visita inicial (71.8%). Dentro de los criterios de Boyle, todos los parámetros disminuyeron en frecuencia y porcentaje en la visita subsecuente, sin embargo solo uno, la frecuencia de reflujo (reflujo/hora) lo hizo de manera significativa ($p=0.015$). En cuanto al gamagrama de vaciamiento gástrico, posterior al tratamiento, se observó un incremento del tiempo de vaciado gástrico a 102.71 (previo en 91.63), pero se conservó dentro de parámetros normales para la edad, por lo que no se consideró relevante. En las manifestaciones clínicas, observamos una mejoría de los síntomas, disminuyendo su número de presentación, en cuanto a número y cantidad de reflujos y vómitos, hipo, arqueo, irritabilidad, tiempo de irritabilidad, llanto inconsolable, molestia y pausas durante la alimentación, aunque no de forma significativa.

Conclusión:

En este estudio encontramos, que Cleboprida, es un fármaco procinético que contribuye a la mejoría de los síntomas de reflujo gastroesofágico en niños de 2 a 24 meses, siendo evaluada su eficacia a través de la mejoría clínica, aumento del

número de pHmetrías negativas y conservando el tiempo de vaciamiento gástrico para la edad, treinta días luego del tratamiento con esta sal.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico, cleboprida.

I. ABSTRACT

Introduction: The gastrointestinal prokinetic benzamide are currently still widely used to treat motility disorders such as gastroesophageal reflux, gastroparesis, functional dyspepsia and constipation. Clebopride, which is an ortopramide with antidopaminergic properties, increases the effect of dopamine by replacing an amine from the site of the chain with an N-substituent of the piperidine nucleus. It works by blocking D2 receptors, thus producing an increase in intestinal peristalsis (prokinetic effect). Therefore, clebopride is indicated in disorders of the digestive tract motility, including gastroesophageal reflux.

GERD remains a common problem among pediatricians and gastroenterologists, being its proper treatment essential, and the development of new drugs opens an expectation to gain control of the disease.

Hypothesis: Clebopride, with a therapeutic dose of 15.63 mcg / kg / day, is effective in controlling symptoms of gastroesophageal reflux disease in children between 2 and 24 months of age at the National Institute of Pediatrics (INP).

Objective: To determine the effectiveness of clebopride, with a therapeutic dose of 15.63 mcg / kg / day (5 drops / Kg), in controlling the symptoms of gastroesophageal reflux disease in children under 2 years at the National Institute of Pediatrics.

Material and Methods: A pilot, prospective, longitudinal study was conducted in 112 children with diagnosis of gastroesophageal reflux who attended the Gastroenterology Service of the National Institute of Pediatrics during October 2009 to November 2010. Patients were administered the therapeutic dose of clebopride of 15.63 mcg/kg/day and the clinical response to the medication was evaluated. At the beginning of the study a questionnaire of reflux symptoms, intraesophageal pH measurement, and scintigraphy of gastric emptying were done

in all cases. They were repeated a month later and the results were analyzed to find significant differences between the symptoms prior and after the treatment.

Results: 112 patients between the ages of 2 to 24 months were admitted in the study. A number of 71 patients, with an average age of 6.5 months, completed the study. 47% were female and 53.5% male. The results of pH monitoring, as per Boyle's diagnostic criteria for GERD, showed a higher percentage of negative 24-hour esophageal pH monitoring (74.6%) in the visit after starting treatment with clebopride, compared with the initial visit (71.8%). Among Boyle's criteria, all parameters decreased in frequency and percentage in the subsequent visit. However, only the frequency of reflux (reflux/hour) decreased significantly ($p=0.015$). As for scintigraphy of gastric emptying after treatment, we observed an increase in the gastric emptying time to 102.71 (previously in 91.63). As this value was kept within normal limits for age it was not considered relevant. In regards to clinical manifestations, although not significant, we observed an improvement of symptoms in terms of frequency of presentation. Reflux and vomiting were reduced in both number and amount. Hiccups, retching, irritability, irritability duration, inconsolable crying, discomfort and pauses during feeding were improved as well.

Conclusion: In this study we found that clebopride is a prokinetic drug that contributes to the improvement of symptoms of gastroesophageal reflux in children 2 to 24 months. Being its effectiveness assessed, thirty days after the treatment with this salt, by the clinical improvement, increased number of negative 24-hour esophageal pH monitoring and maintenance of the gastric emptying time for age.

Keywords: Gastroesophageal reflux, clebopride.

II. INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE) en niños continúa siendo un problema de salud principalmente para el pediatra y el gastroenterólogo pediatra. En niños de 6 meses de edad, el reflujo se presenta con una frecuencia del 67%, la cual disminuye a los 9 meses hasta un 21%.¹ En términos generales un 30% de los niños regurgitan en el primer año de la vida y de estos un 40% tienen un estudio de determinación del pH intraesofágico de 24 horas anormal, compatible con ERGE.²

Actualmente el RGE, es un problema al que se enfrenta el pediatra de forma cotidiana, el tratamiento habla de usar agentes procinéticos, sin embargo hasta ahora no existe un medicamento que nos proporcione una eficacia adecuada, con una seguridad completa. Cleboprida actúa principalmente en el esfínter esofágico inferior el cual es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos que explican el RGE en los niños menores de 2 años, si se logra incrementar la presión de ésta estructura, se puede evitar el paso del contenido gástrico hacia el esófago, lo que provoca complicaciones tales como esofagitis e incluso estenosis esofágicas secundarias al daño de la mucosa esofágica. Así mismo, disminuye el tiempo de vaciamiento gástrico, lo cual es otro factor que influye de forma importante en la presentación de reflujo. En adultos y niños se ha demostrado la eficacia de cleboprida, sin mostrar eventos adversos y mucho menos toxicidad, por lo que creemos que esto podría brindar a los niños una nueva forma de tratamiento, que controlara la sintomatología de reflujo y evitar sus complicaciones. Se ha descrito que cleboprida consiguió la mejoría o desaparición de los síntomas de vómito en un 73% a 90% de los pacientes.³ Por los datos que se han reportado, consideramos que cleboprida puede considerarse eficaz, como una buena alternativa para los niños con reflujo gastroesofágico cuya principal manifestación es vómito o regurgitación.

PROGINÉTICOS

Los procinéticos gastrointestinales benzamidados, en la actualidad continúan siendo ampliamente utilizados para el tratamiento de trastornos de la motilidad, tales como reflujo gastroesofágico, gastroparesia, dispepsia funcional y constipación.⁴

HISTORIA PROCINÉTICOS

La primer benzamida utilizada para el reflujo gastroesofágico fue la metoclopramida, en 1964. En 1970, se pensó en la teoría dopaminérgica y no fue sino hasta principios de 1980, que se explicó la acción procinética gastrointestinal de la metoclopramida y la cloboprida, las cuales junto con la dopamina (la cual químicamente no está relacionada) son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂; por lo tanto, se pensó que su acción era debida al bloqueo de los receptores D₂. La dopamina, es un precursor de la noradrenalina y además, un agonista de los receptores dopaminérgicos, que también, puede estimular la α - y β -adrenorreceptores. Los antagonistas sintéticos de los receptores dopaminérgicos disponibles a finales de los años setentas eran solo moderadamente específicos para receptores de la dopamina, y tenían afinidad por receptores 5-HT y/o α -adrenorreceptores. Esta falta de especificidad tanto por la dopamina como por sus antagonistas, es la responsable de mucha de la confusión causada por varias observaciones y discusiones en pro y en contra de la implicación de los receptores dopaminérgicos en la modulación de la motilidad del tracto gastrointestinal. La mayoría de los científicos expertos en el campo, no creen que el antagonismo de los receptores dopaminérgicos sea el modo de acción de las benzamidados procinéticos.⁴⁻⁸

Las benzamidados de primera generación como la metoclopramida, bromoprida, cinitaprida y cloboprida son antagonistas de receptores periféricos de dopamina D₂, la segunda generación (cisaprida, renzaprida), sólo tienen moderada o nula afinidad por estos sitios. El antagonismo de los receptores D₂ no explica en general la acción estimulante de la motilidad gastrointestinal de las benzamidados.⁷⁻

11

En los seres humanos, las benzamidas parecen incrementar el vaciamiento gástrico y la motilidad gastroduodenal a través de la estimulación neuronal de los receptores 5-HT₄ en los nervios colinérgicos, aunque no se ha establecido si el incremento en la presión del esfínter esofágico inferior, es debido a la estimulación de estos receptores. Respecto al efecto de las benzamidas en la motilidad intestinal inferior, se sabe que la cisaprida estimula levemente la motilidad colónica y es moderadamente efectiva en la constipación. Se han encontrado receptores 5-HT₄ del músculo liso en el colon humano aislado, causando inhibición de movimientos espontáneos y relajación a través de un mecanismo independiente de acetilcolina.⁶⁻¹¹

CLEBOPRIDA

La Cleboprida es una ortopramida con propiedades antidopaminérgicas, que incrementa el efecto dopaminérgico, sustituyendo una amina del sitio de la cadena por un N-sustituto del núcleo de piperidina. Actúa bloqueando los receptores D₂, produciendo un incremento en la peristalsis intestinal (efecto procinético).⁶

Farmacocinética: Se absorbe por vía oral rápidamente, las dosis plasmáticas máximas se obtienen entre 1 y 2 horas, se metaboliza en el hígado originando el N-desbencil-cleboprida. Los eventos adversos observados más comúnmente son somnolencia o sedación, efectos extrapiramidales y en algunos casos se ha asociado a incremento de la prolactina y galactorrea.⁶

La cleboprida, actúa principalmente estimulando la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico, se ha comprobado su capacidad para incrementar el tono del esfínter esofágico inferior y este efecto se correlaciona con la reducción del número y duración de episodios de regurgitación ácida en pacientes con ERGE.^{3,9-11} Otros estudios realizados en humanos han demostrado que acelera el vaciamiento del contenido del estomago hacia el duodeno, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con alteración en el tiempo de vaciamiento gástrico, lo cual permite la disminución de los eventos de reflujo.¹²⁻¹⁵

Se ha confirmado la selectividad farmacológica de la cleboprida sobre los receptores de dopamina en tejidos del esófago, del estomago y colon,

adicionalmente a la actividad antagonista mostrada sobre los receptores 5HT3 asociados con el plexo mientérico y la alta potencia del principal metabolito de la cleboprida la N-desbencil-cleboprida, que es al menos 5 veces más potente y mantiene propiedades procinéticas sin actividad dopaminérgica. Así también, es conocida la actividad en los receptores 5HT4 periféricos para la liberación de acetilcolina que inducen las benzamidas procinéticas en el plexo mientérico. Por todo lo anterior, se ha establecido un sinergismo entre los mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos para explicar la potencia de la cleboprida, y su eficacia en ERGE.¹²⁻¹⁵

La tolerancia de cleboprida, en general, ha sido evaluada como buena; se han descrito reacciones adversas cuando las dosis administradas han sido superiores al rango terapéutico habitual, lo cual se puede explicar por la existencia de un estrecho margen entre las dosis terapéuticas y la dosis tóxica. En el centro de fármaco vigilancia del sistema de salud en España durante el periodo de enero de 1990 a junio de 1997 se notificaron 123 reacciones adversas, de las cuales la más frecuente fue irritabilidad, seguida por somnolencia, y en todos los casos las reacciones fueron consideradas menores. En ninguno de los pacientes se menciona alteración del ritmo cardíaco, ni efectos en el electrocardiograma, ya que el mecanismo de acción de cleboprida es antidopaminérgico, a diferencia de la cisaprida, que favorece la liberación de acetilcolina, lo que produce un retraso en la conducción del músculo cardíaco.⁹⁻¹⁵

Los efectos secundarios más comúnmente referidos en niños, si se sobrepasa la dosis recomendada, pueden originar reacciones extrapiramidales con espasmos musculares de cara, cuello o de la lengua. Se ha descrito la aparición de metahemoglobinemia en el recién nacido, así como somnolencia y sedación. En tratamientos prolongados se ha observado hiperprolactinemia, tensión mamaria, galactorrea, amenorrea, ginecomastia y/o impotencia.⁹⁻¹¹

La utilidad de cleboprida ha sido demostrada en pacientes con el uso de quimioterapia (cisplatino entre otros) como un buen antiemético, comparándose en un inicio contra placebo, y posteriormente contra metoclopramida. En todos los

casos se observó superioridad con el uso de la cloboprida. No se apreciaron reacciones adversas de tipo neurológico (discinéticas o distónicas).^{13,14}

Otra de las indicaciones para el uso de cloboprida, es en dispepsia secundaria a vaciamiento gástrico prolongado. En todos los casos, cloboprida ha demostrado mejoría en los síntomas de los pacientes. Los efectos adversos que se presentaron en los grupos de estudio para dispepsia fueron mareos, fatiga, sequedad del tracto respiratorio y somnolencia. En ningún artículo se ha reportado efecto adverso serio.¹⁵

En la literatura se encuentran publicados alrededor de 4 artículos de estudios de cloboprida en niños:

El primer reporte fue en 1979, siendo el objetivo de este estudio suprimir las molestias secundarias a quimioterapia o radioterapia en niños. En este estudio se incluyeron 21 niños, que sufrían vómitos producidos por cistostáticos, de edad entre 7 meses y 13 años, 12 hombres y 9 mujeres. La solución pediátrica de cloboprida fue de 1 mg/mL y las dosis por kilogramo de peso resultaron equivalentes a 0.02 mg/kg de peso al día. La duración del control del tratamiento con cloboprida corresponde a 7 días consecutivos. Los vómitos desaparecieron en 17 de los 21 casos tratados (80.95%). Los eventos adversos reportados fueron ligera sedación en 5 de 21 niños, que desapareció al segundo día de tratamiento en 4 de ellos y 1 persistió hasta el final de la medicación. Los resultados globales fueron, buena tolerancia en los 21 casos de niños tratados.¹⁴

Otro estudio de cloboprida en niños, se realizó para determinar su efecto antiemético en pacientes con vómitos causados por enfermedades infecciosas. En el estudio se incluyeron 20 niños, 8 hombres y 12 mujeres, de edades entre 5 meses y 9 años. Los criterios de exclusión fueron enfermos con insuficiencia cardíaca, hepática o renal y enfermos tratados con psicofármacos. La eficacia como antiemético fue de 80% y el fármaco redujo el número de veces que despertaban los niños en la noche. La tolerancia en general fue buena en el 90% de los casos y el evento adverso que reportan fue diarrea en 2 pacientes.³

Los otros dos estudios, estudiaron la eficacia de cloboprida en vómitos en el niño. Las edades varían entre 15 días y 19 años. La eficacia como antiemetizante se

calcula del 87% entre los días 1 y 2 del tratamiento y la eficacia en los síntomas dispépticos es del 85.75%. La tolerancia fue buena en el 90% de los casos. Los investigadores reportan somnolencia ligera durante el día. Las dosis que se han utilizado en los estudios clínicos van de 10 microgramos/kg/día a 20 microgramos/kg/día^{3,14} y en ninguno de los estudios se reporta intoxicación por medicamento. Tomando en cuenta este intervalo de dosis, el laboratorio que comercializa la sal para niños decidió manejar la posología por gotas, con una dosis ponderal de 15.63 mcg/kg/día, ya que se recomiendan 5 gotas por kilo de peso.

El uso de cloboprida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico solo ha sido abordado en pacientes adultos, sin embargo se cree que puede ser útil también en la población pediátrica.^{3,9-15}

CISAPRIDA

Es una benzamida sin efecto antidopaminérgico ni colinérgico. Agente agonista serotoninérgico que facilita la liberación de acetilcolina en la sinapsis de los plexos gástricos, ejerciendo un efecto de excitación al tracto gastrointestinal. Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y la amplitud de las contracciones esofágicas, e incrementa la contracción y la coordinación antropilóricas. Por otra parte disminuye la exposición al ácido y mejora el aclaramiento esofágico, el índice de reflujo, la duración de los episodios de éste y los episodios de reflujo mayores a 5 minutos. No se debe utilizar en pacientes con cardiopatía congénita que implique alteraciones del ritmo, QT prolongado congénito, desequilibrio ácido-base, electrolítico, diarrea, convulsiones (puede atravesar la barrera hematoencefálica), historia de episodios de ahogamiento o síndrome de muerte súbita del lactante. No debe utilizarse de manera simultánea con macrólidos, antirretrovirales, ketoconazol y derivados, y jugo de toronja, porque inhiben la vía metabólica del citocromo p-450. Utilizarse con precaución en niños prematuros de bajo peso.¹⁶⁻²⁰

La eficacia de la cisaprida en niños con reflujo gastroesofágico se ha demostrado en al menos seis ensayos clínicos controlados^{19,21,23-26} en niños menores de 2 años de edad. Las conclusiones generales (aunque los resultados fueron

heterogéneos) a partir de estos estudios, son que la cisaprida mejoró significativamente la exposición ácida esofágica (monitorizada por pHmetría esofágica) cuando se comparaba con placebo. Los síntomas clínicos (como la frecuencia y volumen de los episodios de vómito), particularmente en niños que regurgitaban después de cada alimento, o más de 6 veces al día, tenían una moderada mejoría. El grado de beneficio comparado con placebo fue variable. En un reporte, la completa resolución del vómito se observó en menos del 20% de los lactantes, pero en otro estudio no se detectó beneficio.^{21,26}

Aunque nunca se ha autorizado el uso de cisaprida en niños menores de 12 años se prescribió a más de 36 millones de niños en todo el mundo, incluyendo un 19% de recién nacidos prematuros en unidades neonatales de Canadá. En 1999 una declaración unánime de la European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition recomendó a la cisaprida como fármaco de primera elección, dado que los beneficios potenciales superan ampliamente los riesgos potenciales y proveen justificación importante para su uso continuado. Desde 1993, se reportaron 175 informes en todo el mundo de arritmia cardíaca fatal o muerte súbita asociados con el uso de cisaprida, al menos dos muertes en niños y 261 arritmias ventriculares graves aunque no fatales. Estos eventos adversos llevaron al retiro de la cisaprida de los mercados de Reino Unido y EEUU en julio del 2000.²⁸⁻³³

METOCLOPRAMIDA

Agente colinérgico que estimula a los receptores antagonistas de dopamina. Libera acetilcolina de las neuronas colinérgicas. Dado que es un estimulante colinérgico no tiene efecto sobre la secreción gástrica ni en los niveles séricos de gastrina. Aumenta la amplitud y la duración de contracciones del cuerpo esofágico y del tono del esfínter esofágico inferior. También aumenta las contracciones del antro y relaja el píloro y el bulbo duodenal. Estos efectos ayudan a coordinar la actividad muscular gástrica, pilórica y duodenal.³⁴⁻³⁶

Presenta mayor selectividad sobre los receptores D2, con lo que se restringe la actividad del centro del vómito y deben ser usadas como antieméticos y

antinauseosos cuando su causa es de origen central, sin embargo entre sus indicaciones figuran también los trastornos funcionales de la motilidad intestinal, aunque su acción como agonistas de los receptores 5 HT4 es poco potente. Las reacciones adversas que limitan el uso de éste fármaco son debido a los efectos sobre el sistema nervioso central (ansiedad, depresión, nerviosismo, reacciones extrapiramidales e hiperprolactinemia). Por lo anterior, **NO se recomienda su uso en menores de un año por los efectos extra-piramidales.** ³⁷⁻⁴⁰

DOMPERIDONA

Es un benzimidazol, antagonista de los receptores de dopamina. No tiene actividad colinérgica. Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y mejora el vaciamiento gástrico, ya que estimula la actividad antropilórica. Y también disminuye los eventos de reflujo posprandiales. Se reportan efectos extrapiramidales similares a los de metoclopramida en menores de un año. ⁴¹⁻⁴²

La experiencia en niños, con domperidona, como tratamiento, es muy limitada. Dos ensayos clínicos que incluyeron un total de 107 pacientes concluyeron que las gotas de domperidona o los supositorios, fueron más efectivos que el placebo o la metoclopramida en el control de las náuseas, vómito y regurgitación. ⁴¹⁻⁴²

BETANECOL

En un estudio cruzado de betanecol, en el que se incluyeron 30 pacientes, sugirió que el tratamiento activo se asoció con una disminución en la frecuencia del vómito. Otro estudio que comparaba betanecol con antiácidos no encontró diferencia significativa en la respuesta clínica o en la exposición esofágica ácida. ⁴³

CINITAPRIDA

Cinitaprida, es una ortopramida (benzamida sustituida) que fue sintetizada y desarrollada entre los años 1981 y 1987. Produce una importante acción antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT4 ubicados en el plexo mientérico, tanto a nivel gastrointestinal alto como bajo. La activación de éstos receptores, junto con el bloqueo concomitante de los receptores D2 de la

dopamina, la cual actúa como un freno a la transmisión colinérgica postganglionar, produce un aumento de la liberación de acetilcolina y, en consecuencia, un incremento del peristaltismo del tubo digestivo. Así mismo se menciona que mediante el bloqueo de los receptores 5-HT₂ presinápticos, cinitaprida daría lugar a un aumento de la síntesis y liberación de serotonina, resultando en mayor actividad serotoninérgica.⁴⁴⁻⁵⁴

En la tabla 1 se pueden observar las diferencias básicas de estos agentes.

Tabla 1. Perfil farmacológico de las diferentes ortopramidas según su acción en diferentes receptores farmacológicos

	Antagonista 5-HT ₂	Antagonista 5-HT ₃	Agonista 5-HT ₄	Antagonista D ₂
Metoclopramida	-	-	-	++
Cleboprida	-	-	-	+++
Cisaprida	+	-	+++	+
Cinitaprida	+++	-	++	+++

Se realizó una búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, que evaluaran el tratamiento oral con cisaprida, metoclopramida, domperidona, betanecol, cinitaprida (esta en adultos) y cleboprida en niños para el tratamiento de reflujo gastroesofágico.^{3,9-55}

El tratamiento con procinéticos, precede por lo general de investigaciones fisiológicas dirigidas fundamentalmente a mejorar los síntomas y evitar complicaciones por reflujo gastroesofágico.

Se encontraron 17 artículos publicados para el caso de cisaprida, de éstos 3 son revisiones sistemáticas y 14 ensayos clínicos.¹⁷⁻³³

Las revisiones sistemáticas, una realizada por Dalby-Paine¹⁷ en 2003 quién incluye 10 ensayos clínicos con 415 niños, y una publicada por Maclennan¹⁸ revisada por Cochrane en 2006, donde se incluyen 9 ensayos clínicos con 335 participantes. Ambas están de acuerdo con que no se encuentra beneficio

clínicamente importante de la cisaprida en niños con ERGE, pero si encuentran diferencia significativa en las medias del índice de reflujo. Sin embargo, dado que éste índice y las manifestaciones clínicas no se encuentran relacionados, no se determina la importancia de éste hallazgo.

En la revisión de Dalby-Payne¹⁷, no hubo diferencia significativa en eventos adversos reportados (6 ensayos clínicos) Riesgo Relativo (RR) 1.16 Intervalo de confianza (IC) 95% (0.95-1.41); Maclennan¹⁸ al describir los eventos adversos tampoco reporta diferencia significativa Razón de Momios (OR) 1.80 IC 95% (0.87-3.70). Reportan como evento adverso a la diarrea. Solo se reporta un ensayo clínico para valorar QTc el cual no menciona ninguna diferencia significativa en el valor del mismo.

De los ensayos clínicos encontrados¹⁹⁻³³, 6¹⁹⁻²⁵ se realizaron en pacientes pretérmino y buscaban como resultado la tolerancia a la alimentación enteral. Todos concluyen que no se puede demostrar la utilidad del fármaco, para disminuir el tiempo para establecer la alimentación enteral. En 3 buscaron efectos tóxicos, determinando el QTc por electrocardiograma, el resto no lo estudia. Costalos³¹, reporta que la cisaprida disminuye el intervalo QTc comparado con el placebo con una $p < 0.05$. Kohl³² encuentra una prolongación en el intervalo QTc significativa en los pacientes tratados con cisaprida aunque no mayor de 0.045 milisegundos (ms), así mismo menciona que no hubo relación entre los niveles séricos de cisaprida y la prolongación del intervalo QTc. Enriquez²⁸, no encuentra alteración electrocardiográfica en ninguno de sus pacientes.

Para metoclopramida se encontraron: una revisión sistemática y 7 ensayos clínicos los cuales están incluidos en dicha revisión.³⁴⁻⁴⁰

Craig³⁴ reporta en su revisión sistemática (niños menores de 2 años) que metoclopramida puede reducir los síntomas diarios así como mejorar el índice de reflujo. Utiliza para los síntomas diarios diferencia de medias estandarizadas (valor -0.73 IC 95% -1.16 a -0.30) y para el índice de reflujo utiliza diferencia de medias ponderada (valor -2.80 IC 95% -5.58 a -0.01). De los ensayos clínicos, solo 5 reportan eventos adversos, los otros dos no lo mencionan. Metoclopramida aumento los eventos adversos sin ser estadísticamente significativo, los eventos

adversos que se reportaron fueron irritabilidad, somnolencia, nerviosismo. Leung⁴⁰ en 1984 reportó un efecto tóxico con una crisis oclógica aguda.

Con domperidona, se encontró 1 revisión sistemática⁴¹ y un ensayo clínico⁴². Pritchard⁴¹ en el 2005 publica una revisión sistemática utilizando 4 ensayos clínicos con 176 pacientes, y concluye que existe una limitada evidencia clínica, y que por lo tanto no se pueden dar resultados que demuestren la eficacia de domperidona en el tratamiento de ERGE. En el ensayo clínico se reporta como evento adverso diarrea leve y el resto no reporta eventos adversos. No se mencionan efectos tóxicos.⁴²

Betanecol, solo se encuentra publicado un ensayo clínico por Euler⁴³ en 1980, el cual es doble ciego cruzado, que incluyó 45 pacientes con RGE, sin embargo la metodología del estudio no es adecuada, y los resultados no presentan significancia estadística. Menciona que 1 paciente presentó mareo y cefalea en la primera semana de administración. No se estudió toxicidad.⁴³

De cinitaprida, todos los estudios realizados son en adultos. Y se encontraron, 9 ensayos clínicos.⁴⁶⁻⁵⁴ Kazúo⁵⁴ reporta un estudio multicéntrico abierto no aleatorizado, con 7,320 pacientes mayores de 20 años, los resultados son: 881 pacientes con reflujo gastroesofágico (RGE), dispepsia 531, intestino irritable 1260. En la evaluación de los síntomas clínicos, se reportó un 72.58% con franca mejoría, 26.55% mejoría considerable, 0.84% sin mejoría, y empeoramiento de los síntomas en un 0.03%. La evaluación por el médico mostró alivio completo en 62.35% de los casos, alivio considerable en 34.27%, alivio moderado en 2.92% sin cambio en los síntomas en 0.42% y empeoramiento en 0.05%. Los episodios adversos no graves ocurrieron en 2.9% de los pacientes (cefalea, diarrea, náusea, somnolencia, mareo, flatulencia, dolor abdominal, meteorismo, dispepsia). No se reportan efectos tóxicos. Concluye que cinitaprida es eficaz y bien tolerada para el tratamiento de pacientes con ERGE, dispepsia funcional y síntomas de intestino irritable.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN NIÑOS

El reflujo del contenido gástrico al esófago se presenta en todos los individuos en forma normal, sin embargo gracias al efecto neutralizante de la saliva y a los mecanismos de depuración esofágica los síntomas atribuibles a éste derivan del equilibrio entre los mecanismos anti barrera. A pesar de ello, la enfermedad por reflujo gastroesofágico es uno de los padecimientos más frecuentes en la práctica médica. Las encuestas realizadas en la población abierta demuestran que al menos 4 al 7% de individuos aparentemente sanos sufren pirosis de manera cotidiana y que hasta 44% la padecen al menos una vez por mes.^{55,56} Se ha calculado que un 15 a 20% de la población adulta en Estados Unidos tienen síntomas de reflujo gastroesofágico y un 8.4% presentan Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico y el 6.9% presentan ERGE plus lo cual significa que tienen además de la enfermedad por reflujo un problema de motilidad esofágica.⁵

En niños de 6 meses de edad, el reflujo se presenta con una frecuencia del 67%, la cual disminuye a los 9 meses hasta un 21%.¹ Vandenplas⁵⁶ refiere que la frecuencia de reflujo en niños en población no seleccionada es del 10%.

En nuestra experiencia, en términos generales un 30% de los niños regurgitan en el primer año de la vida y de estos un 40% tienen un estudio de determinación del pH intraesofágico de 24 horas anormal, compatible con ERGE.²

La manifestación clínica más importante de RGE es la regurgitación. En algunos otros casos la irritabilidad nocturna puede ser la manifestación predominante.

El diagnóstico de RGE es principalmente clínico, la gran mayoría de los procedimientos para el diagnóstico del mismo están indicados para conocer si se trata de un reflujo patológico primario o secundario.⁵⁷⁻⁵⁹

Regurgitación: Se define como el regreso del contenido gástrico hacia el esófago y la boca "sin esfuerzo alguno", es decir, no hay contracción del diafragma.⁵⁸⁻⁵⁹

Vómito: Es la expulsión del contenido gástrico por la boca, con esfuerzo por contracción del diafragma. En general se acepta que la mayoría de las veces un

vómito abundante y frecuente obliga a pensar en una patología diferente de ERGE⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico: Es el paso involuntario del contenido gástrico hacia el esófago.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico fisiológico: Es el que se presenta de forma normal en todo ser humano. La mayoría de las veces es asintomático y en otras puede cursar con regurgitación. Los valores de la determinación de pH intraesofágico de 24 horas esta dentro de los límites normales.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico patológico: Es aquél que se asocia ya sea a manifestaciones gastrointestinales, intraesofágicas o extraesofágicas, o bien generales o sistémicas. Dentro de éstas últimas sobresalen: la detención del crecimiento, la falla en la ganancia de peso, alteraciones en la conducta alimentaria (rechazo, dificultad en la alimentación), alteraciones en el patrón del sueño, irritabilidad, neumopatía crónica, y dentro de las alteraciones esofágicas (esofagitis, estenosis), sangrado oculto o hematemesis, episodios de ahogamiento (muerte súbita, y síndrome de Sandifer). La determinación de pH intraesofágico de 24 horas es anormal, ya sea usando los criterios de Vandenplas y/o Boyle.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico primario: Se define como una falla o una deficiencia primaria de la motilidad gastrointestinal, que trae como consecuencia el paso involuntario hacia el esófago.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico secundario: Es aquel que se presenta como consecuencia de un proceso metabólico, infeccioso, por alergia a alimentos, alteraciones neurológicas, o por malformaciones congénitas obstructivas del tracto gastrointestinal, dicho en otra forma no presenta alteración de la motilidad primaria del tracto gastrointestinal.⁵⁸⁻⁷¹

Reflujo gastroesofágico oculto: Es aquel donde no existen manifestaciones gastrointestinales, pero sí atípicas o extraintestinales, como es el que se observa en niños con irritabilidad, disfonía, laringitis, asma bronquial, o bien, aquél cuyas manifestaciones iniciales mejoran con el tratamiento pero no desaparece.⁵⁸⁻⁷¹

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: Cuando el reflujo causa o contribuye a la inflamación o daño tisular (es decir, esofagitis, apnea obstructiva, hiperactividad bronquial, broncoaspiración o falta de ganancia ponderal).⁵⁸⁻⁷¹

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente con manifestaciones de regurgitación o irritabilidad, la consulta debe iniciarse con:

1. Una historia clínica y examen físico completo. Las manifestaciones clínicas pueden ser divididas en dos grandes grupos:
 - a. Manifestaciones típicas dentro de las que se incluyen regurgitación, irritabilidad, llanto, vómito, dolor retroesternal en niños mayores, alteraciones de la conducta alimentaria (rechazo, dificultad), alteraciones en el patrón de sueño.⁷¹⁻⁷⁵
 - b. Manifestaciones atípicas, como son tos crónica, neumopatía crónica, asma bronquial de difícil control, síndrome de Sandifer, laringoespasma, laringomalacia, apnea, cianosis, episodios de ahogamiento, rumiación, disfonía crónica, y, entre las raras, la enteropatía perdedora de proteínas, sinusitis crónica, otitis media de repetición y otalgia, y las erosiones dentales.⁷⁰⁻⁷⁵
2. Una vez que se han estudiado las manifestaciones tanto típicas como atípicas es importante determinar si existen señales de alarma, tales como: vómito biliar, incremento de la sintomatología a pesar del tratamiento (buscar alteraciones mecánicas o metabólicas), sangrado gastrointestinal (Hematemesis o hematoquezia o sangrado oculto), vómito incoercible o en proyectil, inicio del cuadro de vómito después de los 6 meses de edad, falla del crecimiento, fiebre, letargia, hepatoesplenomegalia, fontanela abombada, macro o microcefalia, convulsiones, distensión y dolor abdominal, alteraciones genéticas asociadas (por ejemplo, Trisomía 21), enfermedades crónicas (como hepatopatías, infecciones crónicas, etc.). En caso de presencia de alguna de estas señales,^{59,60,69} el diagnóstico debe enfocarse a la sintomatología propia del paciente y realizar un diagnóstico diferencial.

Si no se encuentran señales de alarma, el diagnóstico debe hacerse de acuerdo a la clínica descrita, y se indica tratamiento, y si hay respuesta, éste debe continuarse por lo menos durante 4 a 6 semanas.

Si no hay una adecuada respuesta al tratamiento, se deberá retomar el estudio del niño para realizar un adecuado diagnóstico diferencial, considerando los siguientes estudios:

1. **Serie esófago gastroduodenal (SEG D):** Es útil SOLO para detectar reflujo gastroesofágico secundario a obstrucción, malformación congénita del tracto gastrointestinal o bien hernia hiatal. Puede dar información gruesa sobre la motilidad esofágica, sobre el vaciamiento gástrico o para identificar paso del material de contraste a la vía aérea.⁶⁸⁻⁸⁰
2. **Determinación del pH intraesofágico:** Esta prueba se considera el estándar de referencia. Permite la identificación de episodios de reflujo gastroesofágico y nos permite establecer la diferencia entre reflujo fisiológico y patológico de acuerdo con la clasificación que se utilice para éste último (Boyle, Vandennplas, Boix-Ochoa) Tabla 2. El estudio se realiza por un período de 24 horas, considerando que la presentación del RGE patológico es generalmente por la noche (40%). La Sensibilidad de éste estudio para el diagnóstico de reflujo patológico es de 88% y la especificidad del 98%.⁸⁰⁻⁸³

Tabla 2.- Criterios diagnósticos de Boyle para reflujo gastroesofágico patológico

CRITERIOS	VALORES ANORMALES
Reflujo / hora	> 1.5 episodios / hora
Índice de reflujo	> 6 % % de tiempo con pH menor de 4
Aclaración esofágico	> 4 minutos
Episodio más largo	> 20 minutos
Número de episodios mayores de 5 minutos	> 0.3 episodios / hora
% de episodios mayores de 5 minutos	> 12 %

ERGE = 2 o más criterios anormales

Otros estudios que pueden ser de utilidad en el diagnóstico de ERGE y complicaciones del mismo son:

Endoscopia:

Detecta la presencia de esofagitis en grado diverso así como la presencia de hernia hiatal. NO diagnostica la presencia de reflujo sino las complicaciones o consecuencias del mismo.⁸⁴⁻⁸⁷

Manometría esofágica:

Estudio principalmente de utilidad en enfermedades que afectan la motilidad tales como acalasia o colagenopatías. No hace diagnóstico de reflujo gastroesofágico sino que detecta alteraciones motoras secundarias. Permite conocer la localización exacta del EEI, su presión y la presencia de ondas terciarias. En el diagnóstico de RGE se ha descrito una sensibilidad del 58% y una especificidad del 84%.⁸⁸⁻⁸⁹

Medicina Nuclear:

Este tipo de estudio que consiste en un gamagrama de vaciamiento gástrico es de utilidad para el diagnóstico de retardo en el vaciamiento gástrico asociado a reflujo gastroesofágico y permite también registrar eventos de broncoaspiración. Es seguro, ya que el medio de contraste que se utiliza y la radiación es escaso por lo que no causa efectos tóxicos o eventos adversos. Se menciona que en los pacientes con reflujo gastroesofágico se encuentra un retardo del vaciamiento en gástrico hasta en 30-60%. Por el tiempo que dura el estudio no es posible hacer la diferencia entre episodios de reflujo fisiológico o patológico. Se menciona que tiene una sensibilidad del 61% y una especificidad del 95% en el diagnóstico de RGE.^{76,77} De acuerdo a los estudios que se reportan en niños menores de 2 años, el tiempo medio de vaciamiento gástrico normal, utilizando fórmula infantil va de 87 ± 29 minutos.^{77,78} En un estudio realizado en el INP en 80 niños de 1 a 6

meses de edad se obtuvieron los siguientes valores: la media de vaciamiento gástrico por gamagrama fue de 63.4 ± 42.8 minutos, en tanto que para ultrasonido fue de 60.2 ± 35.8 minutos.⁸⁹

Ultrasonido:

Es una alternativa útil para el diagnóstico de vaciamiento gástrico, de fácil acceso, de menor costo que la medicina nuclear, requiere ser practicado por personal con experiencia. En un trabajo realizado por el servicio de Gastroenterología y Nutrición del INP se demostró la utilidad del ultrasonido gástrico para medir vaciamiento gástrico pero no es de utilidad para hacer el diagnóstico diferencial de RGE fisiológico vrs. patológico.⁸⁹

Impedanciometría:

La impedanciometría intraluminal multicanal es una nueva técnica para diagnosticar reflujo gastroesofágico y se basa en cambios de impedancia eléctrica entre 2 segmentos tiene la ventaja de ser independiente del pH intraesofágico por lo que puede detectar reflujo ácido y no ácido, puede precisar la dirección anterógrada o retrógrada del bolo alimenticio, puede determinar la eficiencia del aclaramiento esofágico y la función motora del esófago es capaz de detectar muchos eventos de reflujo que no son detectados con la determinación de 24 hrs del pH intraesofágico, sin embargo ambos estudios no se excluyen sino que se complementan. En la actualidad es motivo de mayores estudios para ver su verdadera utilidad.⁹⁰⁻⁹⁴

TRATAMIENTO:

Se divide en dos:

- 1.-Tratamiento médico: antiácidos, antagonistas H₂, Inhibidores de la bomba de protones, procinéticos gastrointestinales.
- 2.-Quirúrgico

La Inhibición de la secreción de acidez gástrica se logra mediante:⁹⁵⁻¹⁰⁰

a) Antagonistas H₂ (Ranitidina)

Dosis recomendada: 5-10mg kg / día, dividida en 2 dosis

b) Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, omeprazol magnésico dispersable, esomeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, tanatoprazol, rabeprazol). Omeprazol, Omeprazol magnésico dispersable y Esomeprazol a dosis de 0.5 a 1.5 mg/Kg/día 1 sola dosis. Administrada 20 minutos antes del primer alimento.

La motilidad gastrointestinal puede regularse mediante medicamentos procinéticos de los cuales ya se habló previamente.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico requiere de vigilancia estrecha durante su evolución, los estudios actuales, se han encargado de realizar instrumentos no invasivos para evaluar la evolución y progresión del mismo. Tanto la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) como la European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), recomiendan usar los síntomas clínicos para realizar el diagnóstico al inicio, así mismo recomiendan dar el seguimiento de los pacientes con reflujo sin complicaciones mediante la pregunta de la sintomatología.⁸⁵⁻⁸⁶ Los cuestionarios de síntomas para RGE en adultos se han desarrollado desde hace muchos años, sin embargo en pacientes pediátricos esto ha tenido menos atención, antes del 2005, la única herramienta que existía para evaluar la evolución de la enfermedad por reflujo en niños era el Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire (I-GERQ), éste cuestionario se creó para obtener la información clínica basal, como una herramienta diagnóstica, se validó en niños de 1 a 14 meses, con diagnóstico de reflujo realizado mediante medición de pH gástrico y biopsias esofágicas. Sin embargo es muy largo, y no se puede utilizar para valorar la respuesta al tratamiento. Por lo que se realiza un estudio por Kleinman y colaboradores, multicéntrico, realizado por 185 trabajadores de salud en 278 niños menores de 18 meses con ERGE, el estudio se realizó de Noviembre de 2002 a febrero de 2003 en 16 centros de 7 países. Asimismo cada pregunta utilizada se tradujo a los siguientes idiomas: francés, alemán, italiano, polaco, portugués, español, Ingles, sueco, finlandés. Para la validación cultural, se

realizaron pilotos los cuales se aplicaron en una pequeña muestra, para determinar la comprensibilidad, relevancia y aceptabilidad del reactivo. A la versión final se le dio el nombre de I-GERQ-R, que consta de 12 reactivos, de los cuales 3 hablan de la frecuencia, cantidad y molestia que causa el reflujo, 2 acerca de la alimentación, 3 del llanto y la irritabilidad, 2 acerca del cambio de coloración o cianosis y 2 de síntomas de dolor esofágico. Éste cuestionario fue diseñado para usarse tanto en estudios clínicos, como en la práctica. El algoritmo que resulta es fácilmente interpretable y da un puntaje de 0-42. La sensibilidad y especificidad se realizó mediante curvas de ROC, produciendo una sensibilidad de 0.65 y una especificidad de 1. La validez de constructo se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson, que midió la relación entre los puntajes semanales y los que se reportaban del diario.¹⁰¹⁻¹⁰²

III.OBJETIVO:

Determinar la eficacia de cleboprida para el control de los síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños menores de 2 años con una dosis terapéutica de 15.63 mcg/kg/día (5 gotas por Kg de peso) en el Instituto Nacional de Pediatría.

IV. HIPÓTESIS

Cleboprida es eficaz en el control de los síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños entre 2 y 24 meses de edad con una dosis terapéutica de 15.63 mcg/kg/día (5 gotas por kilogramo de peso) en el Instituto Nacional de Pediatría.

V. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo.

Se estudiaron 112 pacientes de 2 a 24 meses de edad, con diagnóstico de Reflujo gastroesofágico atendidos en la consulta del Servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica. Los pacientes se estudiaron de octubre de 2009 a noviembre de 2010.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ▶ Paciente con diagnóstico clínico de ERGE.
- ▶ Paciente con consentimiento informado firmado por los padres.
- ▶ Paciente masculino o femenino con edad entre 2 a 24 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ▶ Paciente con antecedente de arritmias cardiacas, alteraciones electrocardiográficas o cardiopatía.

- ▶ Con historia de hipersensibilidad a fármacos relacionados.
- ▶ Con deterioro neurológico (pacientes con historia clínica de lesión/enfermedad neurológica/ exploración neurológica fuera de la normalidad).
- ▶ Paciente con malformaciones o cirugías del sistema gastrointestinal.
- ▶ Alteración de las pruebas de función hepática o renal.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ▶ Paciente que no acuda a sus citas de seguimiento y/o final o falte toma de muestras para sus pruebas de seguridad.
- ▶ Pacientes que al final del estudio no cuenten con sus dos estudios tanto de pHmetría como de gammagrafía.
- ▶ Pacientes que deseen salir del estudio.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

Reflujo gastroesofágico.

Concepto: Es el paso del contenido de material gástrico hacia el esófago. Su diagnóstico es clínico, para lo que se utilizó la herramienta del cuestionario I-GERQ-R, que puede usarse también para evolución de los síntomas. (anexo1)

Es una variable cuantitativa.

Control de reflujo.

Concepto: Es la mejoría estadísticamente significativa utilizando como herramientas: El cuestionario I-GERQ-R, la medición del pH intraesofágico (Tabla 2) utilizando los criterios de Boyle, y el gamagrama de vaciamiento gástrico. (Normal de 120 ± 20).

Método

Los pacientes incluidos en el estudio cumplieron con los criterios de selección establecidos en el protocolo. El diagnóstico de reflujo gastroesofágico fue realizado mediante la **clínica** con la aplicación del cuestionario de síntomas I-

GERQ-R. Una vez incluidos, se les realizó estudios que permitieron cumplir con el objetivo, ver algoritmo (Anexo 2).

Estos estudios fueron:

Para diagnóstico:

Cuestionario I-GERQ-R

Medición del pH intraesofágico

Gamagrama de vaciamiento gástrico.

Para eficacia:

Consideramos la eficacia del fármaco de acuerdo a la respuesta clínica medida por Cuestionario I-GERQ-R, el cual se realizó en cada visita del protocolo, la comparación tal como lo establece el cuestionario es contra el mismo paciente, y una mejoría en los síntomas se considero como la eficacia del medicamento.

En cuanto a la medición del pH intraesofágico, se realizó mediante pH-metría, para determinar la eficacia se compararon los resultados de cada uno de los criterios con los obtenidos 30 días después del tratamiento con el fármaco en estudio.

El Gamagrama de vaciamiento gástrico nos permitió comparar el vaciamiento gástrico del paciente de forma basal y posterior a 30 días de tratamiento.

Ambos estudios se realizaron en la visita 1 y 3.

CONTROL DE VISITAS (Ver algoritmo Anexo 2)

Visita 0

Todos los pacientes que acudieron al servicio de gastroenterología y nutrición con el diagnóstico de reflujo gastroesofágico, se les aplicaron los criterios de inclusión, y de cumplirlos sin tener ninguno de exclusión ingresaron al protocolo de estudio. Así mismo se les hizo firmar la carta de consentimiento informado.

Visita 1: Inicio del protocolo.

(Dentro de la primer semana posterior a la visita 0)

Los pacientes se hospitalizaron en el servicio de gastroenterología y nutrición, en el área metabólica.

Se les aplicó el cuestionario de sintomatología (Anexo 1)

A todos los niños se les realizó:

PHmetría de 24 horas.

Gamagrama de vaciamiento gástrico

Visita 2

A los 15 días ± 5 de haberse realizado la visita 1, acudieron a consulta externa del servicio de gastroenterología para determinar la evolución del padecimiento.

En esta visita se les aplico solo el cuestionario de síntomas.

Visita 3

Se realizó a los 30 días ± 5 .

El paciente ingreso nuevamente durante 24 horas al servicio de Gastroenterología y Nutrición. En donde se realizaron los mismos estudios que para la visita 1.

RESCATE DEL PACIENTE

Durante todo el seguimiento, si el paciente no presento mejoría en la sintomatología, o bien el estudio de pH intragástrico continuo positivo después de 30 días de tratamiento se reevaluó su situación y de ser necesario se le inicio tratamiento de rescate, el cual consistió en dar un antiácido (omeprazol) a dosis de 1 mg/kg/día. En todos los casos el paciente continuo en el estudio, pero haciendo mención que además requirió tratamiento con inhibidor de bomba de protones.

Aleatorización

No aplica, por ser un estudio no comparativo.

Al momento de la asignación al tratamiento se realizó la numeración de los tratamientos de manera progresiva y se continuo aunque algún paciente no fuera incluido o fuera una falla de selección. El número de tratamiento asignado consto de 4 cifras, iniciando en el 0001.

Cegado

No aplica

Admisión en el estudio

Un paciente solamente pudo ser incluido en el estudio después de haber sido examinado por el investigador, quien verificó que se cumplieran los criterios de inclusión / exclusión. El investigador certificó que, según su conocimiento, el paciente fuera apto para el estudio.

Criterios de retirada del paciente

Los pacientes pudieron retirarse del estudio en cualquier momento a decisión del investigador o bien a petición de los padres, tutores o representante legal del paciente. La razón para ello debió anotarse claramente en la Forma de Reporte de Caso (FRC).

Los motivos de retiro del estudio fueron los siguientes:

1. "Eventos Adversos": si un paciente experimentó un evento adverso que por su gravedad o naturaleza justificaron el abandono, independientemente de la relación con el tratamiento del estudio. El cual se anotó en la hoja correspondiente de notificación de Eventos Adversos del FRC especialmente si fueron graves o no.
2. "Incumplimiento de criterio de inclusión/exclusión".
3. "Incumplimiento del protocolo": violación de cualquier procedimiento del protocolo que pudiera poner en peligro la realización del estudio.
4. "Incumplimiento de visitas": categoría para los sujetos que dejaron de asistir a las visitas. Se realizó todo lo posible por averiguar su paradero, los motivos de la falta de asistencia y la salud de estos sujetos.
5. "Petición personal de los padres, tutores o representante legal paciente".
6. "Otros": a requerimiento del investigador o del patrocinador.

Sustitución de los pacientes

El paciente que abandonó el estudio por cualquier motivo no fue sustituido.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

Fármaco de investigación

Sustancia: Cleboprida

Fabricante: Italfarmaco, S.A. Madrid, España

Fabricado para: Laboratorios Almirall S.A.

Presentación: Solución, frasco con 90 mL

Dosis: basada en la tabla de dosis de la información para prescribir, autorizada por las autoridades sanitarias mexicanas, de 2 a 24 meses 5 gotas/kg/día o 15.63mcg/kg/día dividida en 3 dosis.

Vía de administración: Oral

Condiciones de almacenamiento: Conservarse a temperatura ambiente, a no más de 30o C y en lugar seco.

Fármaco comparativo

No aplica

Medicamento concomitante

Los pacientes incluidos en el estudio no debieron tomar los siguientes medicamentos: otros procinéticos, antibióticos (Entromicina), antiácidos, y ningún medicamento para el sistema nervioso central.

Los siguientes medicamentos, tienen interacción con el medicamento de estudio y para fines del estudio no debieron ser administrados: Fenotiazinas y otros antidopaminérgicos que actúen sobre el sistema nervioso central, digoxina, cimetidina, anticolinérgicos y analgésicos narcóticos, ya que neutralizan su acción en el tracto digestivo.

Su administración asociada a alcohol, tranquilizante, hipnótica o narcótica potencia los efectos sedantes.

Cualquier medicamento que se tomo durante el ensayo, excepto el medicamento del estudio, se anotó en la hoja de medicamento concomitante del FRC.

Envasado y etiquetado del medicamento del estudio: el medicamento del estudio se proporciona por el laboratorio Almirall S.A. de C.V., en México en forma de kits (cajas) y se le dio uno por cada paciente en cada visita, contenido en un frasco de 90 ml de solución de cleboprida. El proceso de fabricación se documenta de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF). Almirall, S.A. de C.V. proporciona el medicamento del estudio debidamente etiquetado. En todas las cajas y frascos se indica el contenido (Cleboprida).

Procedimientos para el seguimiento del cumplimiento del paciente

La ingesta diaria del medicamento del estudio se registró en el diario del paciente del Cuestionario para síntomas de Reflujo Gastroesofágico en niños.

Se entregó un frasco nuevo, cerrado para continuar con el siguiente periodo de tratamiento. Con la finalidad de asegurar la administración del medicamento a la dosis exacta y correcta en cada visita, el médico investigador indicó al familiar responsable de manera clara, la cantidad de solución a administrar e insistir en no administrar más de la dosis indicada. Se ajustó la dosis de acuerdo con el peso y desarrollo del niño en relación con la dosis recomendada, en cada visita.

En caso de que el frasco del medicamento se llegará a romper o por accidente quedará vacío por derramarse el medicamento, los familiares acudieron al centro por otro.

GAMAGRAMA GÁSTRICO

Se realizó medición del tiempo de vaciamiento gástrico, mediante gamagrama, para lo cual se dio al niño la fórmula láctea a la que estaba acostumbrado y se medio hasta completar el tiempo medio de vaciamiento gástrico.

pHMETRÍA

El control del pH esofágico durante 24 horas se realizó mediante un electrodo de pH de antimonio monocristalino (Digitrapper pH Medtronic). La pHmetría se realizó mediante la inserción por vía nasogástrica de un catéter de pH. Colocando el catéter, utilizando la siguiente fórmula: $Talla/4+5-3$ para ubicarlo por encima del EEI, luego se tomó placa de rayos X para corroborar su ubicación. Tras la colocación del sensor de pH, se conectó al registrador de pH. Las lecturas del pH se registraron automáticamente a intervalos de 4 segundos durante 24 horas. El medidor del pH se calibró antes de insertar el catéter y después del periodo de registro mediante soluciones reguladoras estándar a un pH de 1 y 7. Tras la finalización del registro del pH, los datos de pH se extraen del Digitrapper y se introdujeron en un procesador de datos validado, el cual analizó los datos de pH y proporcionó automáticamente las variables de reflujo resultantes.

Cualquier período sin datos (señal) se excluyó del análisis, y si dichos períodos superan el 10% del registro total, no se consideraron satisfactorios y el registro se consideró no analizable.

VALORACIÓN DE LOS SÍNTOMAS Y EVALUACIÓN GLOBAL DE LA EFICACIA

Durante el estudio, la madre (o responsable del niño) evaluó diariamente la intensidad máxima de sus síntomas. Cualquier información relativa a los síntomas se registró en el diario del paciente y el investigador la transcribió en el FRC.

La intensidad de los síntomas se clasificó según la escala de Likert de la manera siguiente:

0 = ausente: el síntoma no aparece.

1 = leve: el síntoma aparece pero no interfiere en la vida diaria.

2 = moderado: el síntoma aparece e interfiere en algunos aspectos de la vida diaria.

3 = grave: el síntoma afecta a la vida diaria, modificando la actividad normal.

Durante la visita 3, se solicitó a los encargados de los niños que realizaran una evaluación global de la eficacia del tratamiento de la siguiente manera:

¿Ha mejorado el tratamiento sus síntomas?

0=en absoluto, 1= un poco, 2=bastante, 3=completamente

Historia clínica / examen físico

Se obtuvo el historial médico de los pacientes seleccionados. En la visita, 1, 2, y 3, se realizó un examen físico que incluyó una revisión del sistema orgánico (ojos, oídos, nariz y garganta, cardiovascular, respiratorio, musculoesquelético, abdominal, genitourinario, linfático y dermatológico). Se realizó una revisión del estado neurológico del niño y de acuerdo a los hallazgos se catalogó como normal o anormal.

Constantes vitales

El pulso se determinó a nivel radial durante 1 minuto y la presión sanguínea se registró mediante esfigmomanometría manual. La temperatura corporal se

determino en cada visita mediante un termómetro en la región axilar durante 5 minutos.

ESTADÍSTICA

Número de pacientes:

Cálculo del tamaño de la muestra.

El cálculo de tamaño de muestra fue estimado en función de la variable primaria, que es la eficacia para el control de flujo esofágico reportado en la literatura (Vandenplas Y, Goyvaerts H, Leven R, et al. Gastroesophageal reflux as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88(5), 834-40. Gustafsson PM, Tibbling L.: 24 hour esophageal two-level pH monitoring in healthy children and adolescents. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1988;23:91-94. Colletti R; Di Lorenzo C. Overview of pediatric GERD and PPI therapy: *Journal of Pediatric of Gastroenterology and Nutrition* 2003; 37: S7-11. Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn J. Reflux symptoms in 100 normal infants: Diagnostic validity in the infant gastroesophageal reflux questionnaire *Clinical Pediatric* 1996; 35: 607-14. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, Cadranet S. et al. Current concepts and issues in the management of regurgitation in infants: A reappraisal, management guidelines from a working party. *Acta Pediátrica* 1996; 85: 531-534), el cual en promedio reporta un 72% promedio de eficacia. Bajo esta consideración y estableciendo el valor de error tipo I en 5% ($\alpha = 0.05$), y el error tipo II en 20% ($\beta = 0.20$), se estimo un intervalo de confianza con 7% de amplitud, lo cual requirió de 110 pacientes.

Análisis estadístico

Las variables demográficas continuas fueron descritas por su media, su desviación estándar. Las variables demográficas discretas fueron descritas por tablas de frecuencia y porcentaje. Para las variables cualitativas, tales como, pHmetría, y criterios de Boyle, sus resultados fueron descritos a través de frecuencias y porcentajes. Mientras que para las variables cuantitativas, gammagrafía, y cuestionario I-GER-QR, se describieron con media y desviación estándar. Con objeto de evaluar la homogeneidad de la población de los pacientes reclutados, se

evaluó a través de una prueba de χ^2 para variables cualitativas y a través de una prueba de t de Student para variables cuantitativas comparando la mejora obtenida con respecto a la visita basal.

ÉTICA

Este estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones que guían a los médicos en la investigación biomédica en humanos adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki (1964), revisada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong-Kong (1989) y Somerset West (1996), así como en cumplimiento de las directrices ICH-BPC, en pacientes pediátricos (E-11).

Consentimiento informado

Todo paciente que se considero adecuado para su inclusión al estudio, se documento su buena voluntad para participar en el estudio al dar su consentimiento informado por escrito antes de iniciar cualquier procedimiento del estudio mediante la firma de la carta de consentimiento informado (Anexo 3), por parte de la madre o el padre quienes recibieron una copia del mismo.

Diario del paciente

Se entrego al padre, madre, tutor o representante legal de los pacientes, un diario a partir de la visita 1. Los responsables de los pacientes anotaron los síntomas de ERGE de forma diaria solicitados en el documento, así como la ingesta total diaria del medicamento de estudio. En las visitas 2 y 3, se reviso el diario con los responsables de los pacientes para verificar su corrección e integridad.

VI. RESULTADOS

Ingresaron 112 pacientes al estudio, de los cuales completaron sus visitas 71 pacientes.

Las características de la población se describen en las tablas 3 y 4.

Tabla No.3
Descripción de la Población

	Media	Desviación Estándar
Edad (Meses)	6.52	5.179
Peso (Gramos)	6627.96	2167.803
Talla (Centímetros)	63.615	8.6128

Tabla No.4
Descripción de la Población por Género

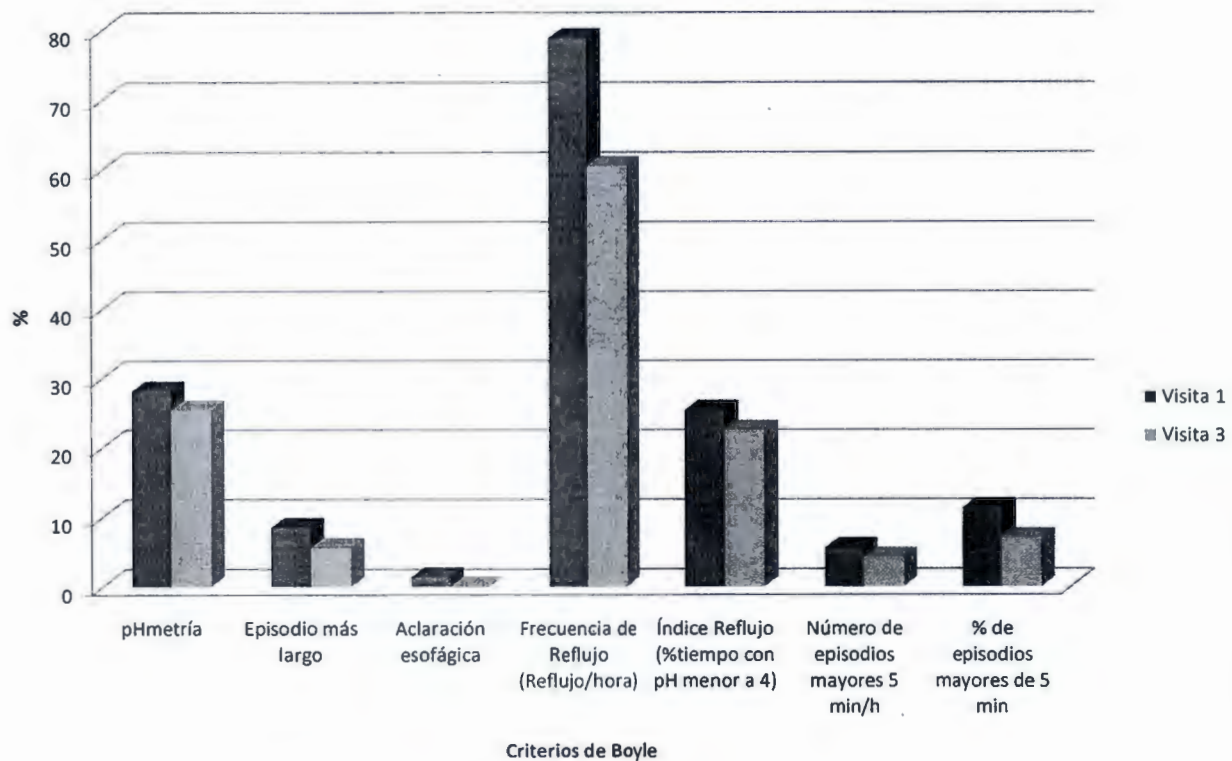
Género		
	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	33	46.5
Masculino	38	53.5
Total	71	100.0

Para los datos cualitativos se determinaron tanto frecuencias y porcentajes para los valores de pHmetría y los criterios de Boyle, obtenidos en la visita 1 como en la visita 3. Tabla 5 y Gráfico 2

Tabla No. 5
Comparación de resultados de pHmetría
Previo y posterior al tratamiento con Cleboprida

		Visita 1 (previo al tratamiento con Cleboprida)		Visita 3 (posterior al tratamiento con Cleboprida)		χ^2	Sig. (p)
		Frecuencia	%	Frecuencia	%		
pHmetría	Positiva	20	28.2	18	25.4	0.318	0.573
	Negativa	51	71.8	53	74.6		
Episodio más largo	Positiva	6	8.5	4	5.6	1.5	0.221
	Negativa	65	91.5	67	94.4		
Aclaración esofágica	Positiva	1	1.4	0	0	0	0
	Negativa	70	98.6	71	100		
Frecuencia de Reflujo (Reflujo/hora)	Positiva	56	78.9	43	60.6	5.9	0.015
	Negativa	15	21.1	28	39.4		
Índice Reflujo (%tiempo con pH menor a 4)	Positiva	18	25.4	16	22.5	0.001	0.971
	Negativa	53	74.6	55	77.5		
Número de episodios mayores 5 min/h	Positiva	4	5.6	3	4.2	0.187	0.665
	Negativa	67	94.4	68	95.8		
% de episodios mayores de 5 min	Positiva	8	11.3	5	7	0.031	0.859
	Negativa	63	88.7	66	93		

Gráfico No. 1
Comparación de resultados positivos de pHmetría
Previo y posterior al tratamiento con Cleboprida



Para las variables cuantitativas, gamagrama de vaciamiento gástrico y cuestionario I-GER-QR, se determinaron medias y desviación estándar, tanto en la visita 1 como en la visita 3. Ver Tabla 6, 7, gráfico 2 y 3.

Tabla No. 6
Comparación de los resultados de Gamagrama de vaciamiento gástrico
Previo y posterior al tratamiento con Cleboprida

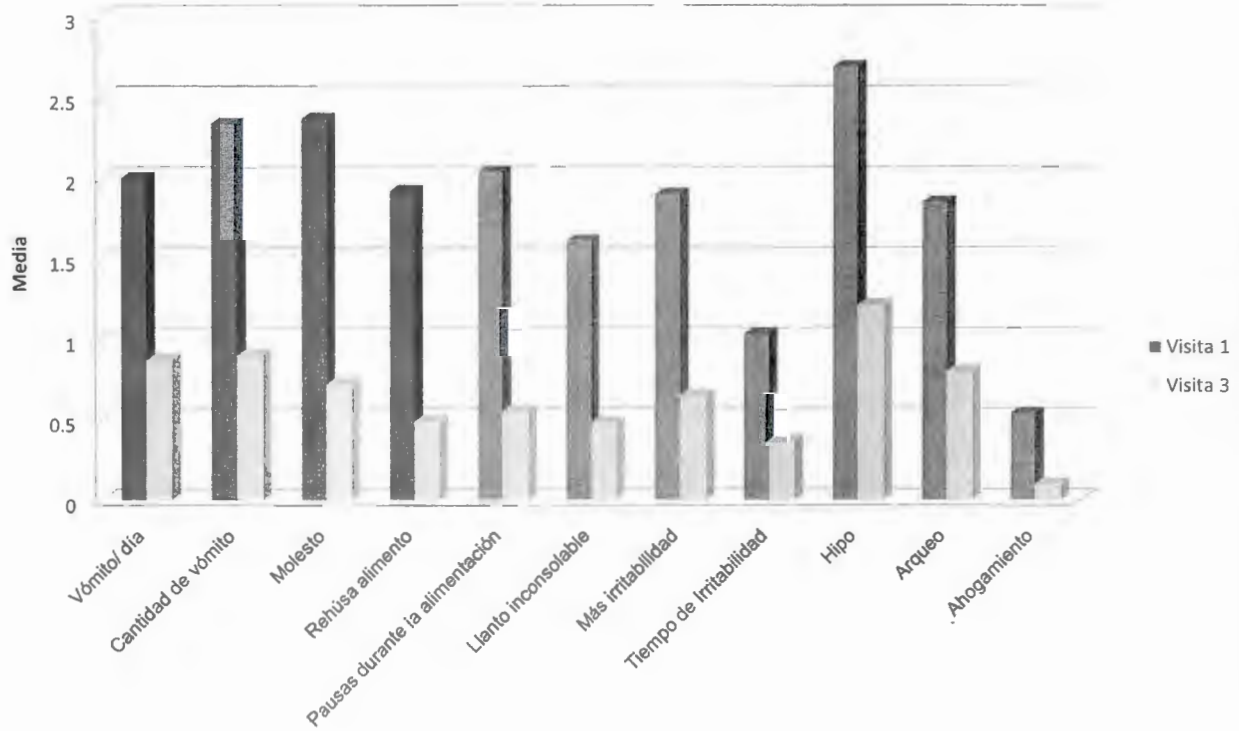
	Visita 1		Visita 3		Correlación	p
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
Gamagrama de vaciamiento gástrico (minutos)	91.63	93.73	102.71	108.266	0.171	0.154

Tabla No. 7

**Comparación de los resultados del cuestionario de sintomatología I-GERQ-R
Previo y posterior al tratamiento con Cleboprida**

	Visita 1		Visita 3		Correlación	p
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
Vómito/ día	2.00	0.878	0.87	0.925	0.123	0.306
Cantidad de vómito	2.34	0.94	0.90	0.796	0.064	0.594
Molesto	2.37	1.427	0.72	1.149	0.299	0.011
Rehúsa alimento	1.92	1.44	0.49	0.826	0.191	0.110
Pausas durante la alimentación	2.04	1.367	0.55	0.858	0.175	0.145
Llanto inconsolable	1.61	1.304	0.48	0.876	0.305	0.010
Más irritabilidad	1.90	1.255	0.65	1.097	0.120	0.320
Tiempo de Irritabilidad	1.03	1.082	0.37	0.722	0.133	0.269
Hipo	2.69	1.294	1.21	1.264	0.224	0.060
Arqueo	1.85	1.499	0.80	1.179	0.096	0.427
Ahogamiento	0.54	0.502	0.10	0.300	0.119	0.324
Cianosis	0.13	0.335	0.03	0.167	0.065	0.591

Gráfico No. 3
Comparación de los resultados del cuestionario de sintomatología I-GERQ-R
Previo y posterior al tratamiento con Cleboprida



VII. DISCUSIÓN

El reflujo gastroesofágico en niños, según lo reportado en la literatura⁴, se presenta con una frecuencia del 67%, a los 6 meses de edad. En nuestro estudio, se encontró que la media de edad de los 71 pacientes objetos de estudio con reflujo gastroesofágico fue de 6 meses, lo cual concuerda con la literatura, que es la edad mas frecuente de presentación.

Se reporta⁵, que un 40% de los pacientes menores de 1 año, presentan determinación del pH intraesofágico de 24 horas, anormal, compatible con ERGE. Lo que no concuerda con nuestro estudio, ya que del total de nuestra población únicamente encontramos un 28% de pHmetrías iniciales positivas, tomando en cuenta que son positivas si cumplen dos de criterios de Boyle.

El tratamiento del reflujo gastroesofágico, habla del uso de agentes procinéticos, por lo que en este estudio, valoramos la eficacia de Cleboprida en el grupo de 2 a 24 meses; según lo descrito con este procinético, se consigue una mejoría o desaparición de los síntomas de reflujo gastroesofágico, en un 73 a 90%.⁶ Por lo que para evaluar la eficacia de este fármaco consideramos los siguientes parámetros, mejoría en la respuesta clínica, mediciones de pH intraesofágico negativas y gamagrama de vaciamiento gástrico normales o en menor tiempo, treinta días luego del uso del fármaco.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, que fueron evaluadas a través del cuestionario I-GERQ-R,^{101,102} que consta de 12 reactivos, de los cuales, 3 hablan de la frecuencia, cantidad y molestia que causa el reflujo, 2 acerca de la alimentación, 3 del llanto e irritabilidad, 2 acerca del cambio de coloración o cianosis y 2 de síntomas de dolor esofágico. Todos estos criterios mostraron una mejoría en la visita posterior al tratamiento, sin embargo mostraron únicamente significancia ($p < 0.05$) tres reactivos (malestar $p = 0.011$, llanto $p = 0.090$, e hipo $p = 0.060$). Lo cual concuerda con los estudios publicados en niños^{6,16}, donde reportan, una mejoría sobre todo de los síntomas clínicos, posterior al uso del fármaco.

El número de mediciones del pH intraesofágico durante 24 horas, con resultados negativos, incrementaron posterior al tratamiento, aunque no de forma

significativa. Sin embargo, de los 6 criterios de Boyle que fueron evaluados, la frecuencia de reflujo, es la que presenta una diferencia significativa ($p 0.015$), lo que correlaciona con uno de los mecanismos de acción de la cleboprida que es incrementar el tono del esfínter esofágico inferior, con la consiguiente reducción del reflujo.

Cabe señalar, que se ha reportado ¹⁴⁻¹⁷, como otro mecanismo de acción de la cleboprida, para el control del reflujo gastroesofágico, la disminución o normalización del tiempo de vaciamiento gástrico. En este estudio se encontró un aumento del tiempo de vaciamiento gástrico posterior al tratamiento (media de 91.63 para la visita inicial a 102.71 para la visita posterior al tratamiento), pero siempre conservando el tiempo de vaciamiento normal en menores de 2 años, reportado de 87+/- 29 minutos.^{77,78} Esto se considero que fue secundario a la mayor cantidad de alimento que fueron consumiendo los pacientes a mayor edad. Por lo anterior, su incremento no se considera un dato relevante, ya que permanece dentro de límites normales.

Por todo lo anterior, Cleboprida, mostro ser eficaz, luego de un mes de tratamiento a través de una mejoría clínica, valorada por el cuestionario I-GERQ-R, disminución del numero de pHmetrías positivas y manteniendo el tiempo de vaciamiento gástrico dentro de parámetros normales para la edad.

VIII. CONCLUSIÓN

En este estudio encontramos, que Cleboprida, es un fármaco procinético que contribuye a la mejoría de los síntomas de reflujo gastroesofágico en niños de 2 a 24 meses, siendo evaluada su eficacia a través de la mejoría clínica, aumento del número de pHmetrías negativas y conservando el tiempo de vaciamiento gástrico para la edad, treinta días luego del tratamiento con esta sal.

En cuanto a la parte clínica, los síntomas de reflujo gastroesofágico, muestran una evidente mejoría en la visita posterior al tratamiento, aunque estadísticamente no fue significativa la diferencia, clínicamente si se pudo establecer.

Con respecto a la pHmetría y los criterios de Boyle, se evidencio, de la misma manera, un cambio de los resultados positivos hacia resultados negativos, posterior al tratamiento, presentando significancia estadística en el número de reflujos/hora.

El tiempo de vaciamiento gástrico, evaluado a través de gammagrafía, luego del tratamiento con cleboprida, se conservo dentro de los valores esperados para la edad.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colleti R, Di Lorenzo C. Overview of pediatric GERD and PPI therapy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003; 37: S7-11
2. Ramírez Mayans JA, De la Torre Mondragón L, Azuara Fernández H, Cervantes Bustamante R, Corán A, Berchi F, Cortés G, et al. Consenso Médico quirúrgico para el manejo de niños con reflujo gastroesofágico –Acapulco, México 2002-. *Revista de Gastroenterología de México* 2003; 68 (3): 223 –234.
3. Elorza JM. Cleboprida: en vómitos causados por enfermedades infecciosas en pediatría. *Medizinische Klinik*.1981; 241:23-26.
4. Orichata M, Sarna S. Contractile mechanisms of action of gastroprokinetic agents: cisapride, Metoclopramida and domperidone. *American Journal of Physiology* 1994; 266: G665-G676.
5. Gustafsson PM, Tibbling L. 24 hour esophageal two-level pH monitoring in healthy children and adolescents. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1988; 23: 91-94
6. Maier I, George Y. Prokinetic therapy for gastroenterological diseases. *Chinese Journal of Digestive Diseases*. 2003; 4: 151-159.
7. Briejer MR, Akkermans L, Schuurkes J. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacological Reviews* 1995; 47(4): 631-651.
8. Vandeplass Y, Benatar A, Cools F, Arana A. Efficacy and tolerability of cisapride in children. *Pediatric Drugs* 2001; 3(8): 559-573.
9. Di Mario F, Scalon P, Meggiato T, Del Favero G, Mastropaolo G, Fogar P, Basso D, Naccarato R. La clebopride nelle manifestazioni cliniche da gastrite da reflusso. *Argomenti di Gastroenterologia Clinica* 1991; 4: 219-224.
10. Bavestrello-L, Caimi L, Barbera A. A double-blind comparison of clebopride and placebo in dyspepsia secondary to delayed gastric emptying. *Clinical Therapeutics* 1985; 7(4):468-73
11. Angelini G, Castagnini A, Rizzoli R, Fratta Pasini A, Lavarini E, Brocco G, Scuro LA. Treatment of reflux gastritis: double blind comparison between

- clebopride and domperidone. *Italian Journal of Gastroenterology* 1990; 22:24-27.
12. Elorza JM, Capdevila A. Double-blind parallel comparison of the gastrokinetic effects of clebopride, domperidone, and placebo in human volunteers with gastric stasis induced by glucagon. *Current Therapeutic Research*. 1982; 3 (S1):S58-S60.
 13. Capitan EM, Romero JA. Double blind crossover study comparing clebopride and placebo in the prevention of nausea and vomiting in patients undergoing cancer chemotherapy. *Current Therapeutic Research* 1992; 31 (S1):61-67.
 14. Jenner P, Elliot P, Clow A. Estudio abierto con cleboprida en vómitos post-citostáticos en pediatría. *Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo* 1979; 83 (S1); 35-45.
 15. Roberts DJ. Modo de acción del cleboprida como bloqueante selectivo de los receptores dopamínicos periféricos y centrales. *Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo* 1989; (S1):7-42.
 16. Vandeplass Y. A Medical Position Statement: The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Current Pediatric Indications for Cisapride. *Journal of Pediatric of Gastroenterology and Nutrition* 2000; 31(5): 480-489.
 17. Dalby-Payne J. Cisapride and gastroesophageal reflux: meta-analysis of randomized controlled trials on the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003; 18: 196-202.
 18. Maclennan S, Augood C, Cash-Gibson L, Logan S, Gilbert RE. Tratamiento con cisapride para el reflujo gastroesofágico en niños. *Cochrane Database of systematic reviews* 2010; 14(4): CD002300
 19. Cohen RC. Cisapride in the control of symptoms in infants with gastroesophageal reflux. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Pediatric* 1999; 134: 287-292.

20. Cucchiara S. Cisapride for gastroesophageal reflux and peptic esophagitis. *Archives of Disease Chile* 1987; 62, 454-457.
21. Greally P. Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastroesophageal reflux. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67: 618-621.
22. Levy J. Does cisapride influence cardiac rhythm? Results of a united states multicenter, double-blind, placebo controlled pediatric study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001; 32: 458-463.
23. Vandenplas Y. Cisapride decreases prolonged episodes of reflux in infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1991; 12: 44-47.
24. Scott RB. Cisapride in pediatric gastroesophageal reflux. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1997; 25: 499-506.
25. Van Eygen M, Van Ravensteyn H. Effect of cisapride on excessive regurgitation in infants. *Clinical Therapeutics* 1989; 11(5): 669-677.
26. Escobar Castro H, Bettas Ferrero G, Suarez Cortina L, Camarero Salces C, Lima M. Efectividad del cisapride en el tratamiento del reflujo gastroesofágico en niños. Valoración de un estudio a doble ciego. *Anales Españoles de Pediatría* 1994; 40(1):5-8.
27. Reddy P. A double-blind placebo-controlled study on prophylactic use of cisapride on feed intolerance and gastric emptying in preterm neonates. *Indian Pediatrics* 2000; 37: 837-844.
28. Enriquez A. Randomized controlled trial of cisapride in feed intolerance in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 1998; 79: 110-113.
29. McClure R. Randomized controlled trial of cisapride in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 1999; 80: 174-177.
30. Pezzati M. Randomized controlled trial of the effect of cisapride on the pyloric muscle in preterm infants. *European Journal of Pediatrics* 2001; 160: 572-575.
31. Costalos C. Effect of low dose cisapride on gastric emptying and QTc interval in preterm infants. *Acta Pediátrica* 2000; 89: 1446-1448.
32. Kohl M. Cisapride may improve feeding tolerance of preterm infants: a randomized placebo controlled trial. *Biology of the Neonate* 2005; 88: 270-275.

33. Orenstein S. Cisapride, cimetidine, both, or neither for infantile esophagitis: symptomatic & histologic results of 2 months randomized, double-blind, placebo controlled therapy in 100 babies. *Gastroenterology* 2000; 118 (S2): A20.
34. Craig WR. Metoclopramida, alimentos espesados y cambios de posición para el reflujo gastroesofágico en niños menores de dos años. *The Cochrane Library*, 2010;12 (5): CD003502
35. Bellisant E. The triangular test to assess the efficacy of metoclopramide in gastroesophageal reflux. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1997; 61(3): 377-384.
36. Machida H. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *Journal of Pediatrics* 1988; 112 (3):483-487
37. Tolia V. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *Journal of Pediatrics* 1989; 115(1):141-145
38. Antonson D. Parallel double-blind study on the efficacy of metoclopramide in treating gastroesophageal reflux in infants. *Gastroenterology* 1988; 94(5):A9.
39. Pons G, Duhamel JF, Guillot M, Gouyon JB, Athis P, Richard MC, Rey E, Moran C, Bougle D, Bellisant E, et al. Dose-response study of metoclopramide in gastroesophageal reflux in infancy. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 1993; 7(3-4): 161-6.
40. Leung A, Lai P. Use of metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. *Current Therapeutic Research* 1984; 36 (5): 911-915.
41. Pritchard DS. Should domperidone be used for the treatment of gastroesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 59 (6): 725-729.
42. Bines J. Efficacy of domperidone in infants and children with gastroesophageal reflux. *Journal of Pediatrics of Gastroenterology and Nutrition* 1992; 14:40-405.
43. Euler A. Use of bethanecol for the treatment of gastroesophageal reflux. *Journal of Pediatrics* 1980; 96(2): 321-324.

44. Fernández AG, Roberts DJ. Cinitaprida. *Drugs of the future* 1991; 16 (8): 885-892.
45. Carretero-Colomer M. Cinitaprida. *OFFARM, farmacia y sociedad*. 1990; 44-46.
46. Monés J, Espinós JC, Carrió I. Vaciado gástrico en Esofagitis por reflujo. Efecto de la metoclopramide y del cinitaprida. *Medicina Clínica (Barc)*. 1989; 93: 331-334.
47. Gallego J, Fambuena J, Martínez J. Eficacia y tolerancia de Cinitaprida en trastornos del tránsito gastrointestinal. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra* 1991; 124-130.
48. Fernández C, Rodríguez D, Pereira S, Pallares A. Efecto terapéutico de Cinitaprida, bajo la forma de sobres, en los trastornos funcionales digestivo. Estudio abierto no aleatorizado. *SEMER* 1994; 20 (6):391-395
49. Grande-Posa L, Lacima-Vidal G, Pérez-Campos A. Efecto de Cinitaprida sobre el reflujo gastroesofágico en pacientes con esofagitis. Estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego. *Gastroenterología y Hepatología* 1992; 15(8): 449-451.
50. Herrerías JM, García-Montes MJ. Dispepsia no ulcerosa con estreñimiento funcional primario. Evaluación del tratamiento con Cinitaprida asociada o no a metilcelulosa. *Revista Médica de la Universidad de Navarra* 1993; 30-35.
51. Hinojosa J, Primo J, Molés J, Fernández J. Valoración de la actividad de Cinitaprida, bajo la forma de sobres, en el tratamiento del síndrome dispéptico con predominio de estreñimiento. *Salud rural* 1995; 8:1-5.
52. Surós A, Adell F, De Novoa V. Cinitaprida en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, estudio comparativo con Metoclopramida y placebo. *Revista Médica de la Universidad de Navarra* 1992; 18-23.
53. Mora F, Añon R, Liceras V. Metoclopramida vs. Cinitaprida en el tratamiento de la dispepsia funcional. *Anales de Medicina Interna (Madrid)*. 1993; 10(7):323-326.

54. Kazúo J, Furusho Y, López-Martínez A. Eficacia y tolerabilidad de la Cinitaprida en pacientes con reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable. *Medicina Interna México* 2005; 21(1): 3-10.
55. Vandenplas Y, Scare-Smith L. Continuous 24 hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1987; 6: 220.
56. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88 (4):834-40
57. Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn J. Reflux symptoms in 100 normal infants: Diagnostic validity in the infant gastroesophageal reflux questionnaire *Clinical Pediatrics* 1996; 35: 607-14
58. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, Cadranet S, Cezard J, Cucchiara S, Dupont C, Faure C, Gottrand F, Hassall E, Heymans H, Kneepkens C, Sandhu B. Current concepts and issues in the management of regurgitation in infants: A reappraisal, management guidelines from a working party. *Acta Paediatrica* 1996; 85: 531-4
59. Sherman, P, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold B, Kato S, Koletzko S, Orenstein S, Rudolph C, Vakal N, Vandenplas Y. A Global, Evidence-Based Consensus on the Definition of Gastroesophageal Reflux Disease in the Pediatric Population. *American Journal of Gastroenterology* 2009; 104:1278–1295
60. Vandenplas Y, Rudolph C. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009; 49:498–547
61. Glassman M, George D, Grill B. Gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology Clinics of North America* 1995; 24: 71-97

62. Vandenplas Y, Hegar B. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in infants and children. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000; 15: 593-603
63. Boyle JT. Gastroesophageal reflux in the pediatric patients. *Gastroenterology Clinics of North America* 1989;18:315-37
64. McGuirt WF Jr. Gastroesophageal reflux and the upper airway. *Pediatric Clinics of North America* 2003; 50 (2): 487-502
65. Vandenplas Y, Hassall E. Mechanism of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; 35: 119-36
66. Taminiu JA. Gastroesophageal reflux in Children. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1997; 223 (S1):18-20
67. Cavataio F, Iancono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Carroccio A. Clinical and pH-metric characteristics of gastroesophageal reflux secondary to cow's milk protein allergy. *Archives of Disease of Child* 1996; 75: 51-6
68. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Archives of Pediatric & Adolescent Medicine* 2000; 154: 150-4
69. Vandenplas Y. Asthma and gastroesophageal reflux. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1997; 24: 89-99.
70. Malfrout A, Vandenplas Y, Verlinden M, Piepsz A, Dab I. Gastroesophageal reflux and unexplained chronic respiratory disease in infants and children. *Pediatric Pulmonology* 1987; 3 (4): 208-13
71. Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2000; 110(9): 1462-6
72. Carr MM, Nguyen A, Nagy M, Poje C, Pizzuto M, Brodsky L. Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2000; 54: 27-32

73. Gorrotxategi P, Reguilon MJ, Arana J, Gaztañaga R, Elorza C, de la Iglesia E, Barriola M. Gastroesophageal reflux in association with the Sandifer syndrome. *European Journal of Pediatric Surgery* 1995;5 (4):203-5
74. Herbest JJ, Johnson DG, Oliveros MA. Gastroesophageal reflux with protein-loss in enteropathy and finger cubbing. *American Journal of Diseases of Children* 1976;130:1256-8
75. Rudolph C. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: Challenges in diagnosis and treatment. *American Journal of Medicine* 2003;115 (S-3A): 150S-156S
76. Yellon R, Goldberg H. Update on gastroesophageal reflux disease in pediatric airway disorders. *American Journal of Medicine* 2001; 111 (S-8A): 78S-84S
77. Dahshan A, Patel H, Delaney J, Wuerth A, Thomas R, Tolia V. Gastroesophageal reflux disease and dental erosion in children *Journal of Pediatrics*, 2002;140 (4): 474 -8.
78. Rerksuppaphol S, Barnes G. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; 35 (4): 583
79. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is *Helicobacter Pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95 (4): 314-20
80. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North America Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indication for pediatric esophageal pH monitoring. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1995; 21 (3): 253-62
81. Thompson JK, Koehler RE, Ritcher JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *American Journal of Roentgenology* 1994; 162: 621-6
82. Chen MY, Ott DJ, Sinclair JW, Wu WC, Gelfand DW. Gastroesophageal reflux disease: correlation of esophageal pH testing and radiographic findings. *Radiology* 1992; 185 (2): 483-6

83. Streets CG, DeMeester T. Ambulatory 24 hour Esophageal pH monitoring, why, when and what to do. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2003; 37: 14 –22
84. García JL, Tovar S, Ramírez Mayans JA. Endoscopia como toma de biopsia esofágica en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Acta Pediátrica de México* 1992; 13: 186-93
85. Biller JA, Winter HS, Grand RJ, Allred EN. Are endoscopic Changes predictive of histologic esophagitis in children? *Journal of Pediatrics* 1983; 103 (2): 215-18.
86. Faubión WA, Zein NN. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Mayo Clinic Proceedings* 1998; 73:166-73.
87. Beltrán BF, Catalán LJ, Calderón J, Blank C, Bierzowski A, Reynoso DVM. El reflujo gastroesofágico en los niños. Fisiopatología clínica, diagnóstico y tratamiento. *Revista Mexicana de Pediatría* 1999; 66:161-68.
88. Bar-Sever Z. Gastroesophageal reflux, gastric emptying, esophageal transit and pulmonary aspiration. *Pediatric Nuclear Medicine/PET* 2007:162-191
89. Montijo-Barríos E. Utilidad diagnóstica del Ultrasonido para la medición del tiempo de vaciamiento gástrico en un grupo de lactantes menores atendidos en el INP. Trabajo de Investigación para la obtención del título de especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. México D.F. 2004
90. Salvatore S, Arrigo S, Luini C, Vandenplas Y. Esophageal impedance in children: symptom-based results. *The Journal of pediatrics* 2010; 157 (6): 949-954
91. Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in Children using multichannel intraluminal electrical impedance. *American Journal of Medicine* 2003;115 (S-3A): S161-5
92. Wenzl TG. Investigating esophageal reflux with intraluminal impedance technique. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002 ; 34: 261-8
93. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: A comparison of

- two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; 34 (5):519-23
94. Shay S. Esophageal impedance monitoring: The ups and downs of a new test. *American Journal of Gastroenterology* 2004; 99(6):1020-2
95. James L. Pharmacology for the gastrointestinal tract. *Clinics in Perinatology* 2002;1:115-133
96. Falconer J. Gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in infants and children. *The Journal of family health care* 2010; 20(5): 175-177
97. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, Cadranet S, Cezard JP, Cucchiara S, Dupont C, Faure C, Gottrand F, Hassall E, Heymans H, Kneepkens CM, Sandhu B. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation: recommendations of a working party. *European Journal of Pediatrics* 1997; 156 (5):343-357.
98. Yang LR. Research advance in pediatric gastroesophageal reflux. *Chinese journal of contemporary pediatrics* 2010;12 (7): 592-7
99. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001;32 (S2): S1-31
100. Lee JH, Kim MJ, Lee JS, Choe YH. The effects of three alternative treatment strategies after 8 weeks of proton pump inhibitor therapy for GERD in children. *Archives of disease in childhood* 2011; 96 (1):9-13
101. Oreinstein SR. Symptoms and reflux in infants: Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire (I-GERQ-R)-utility for symptom tracking and diagnosis. *Current gastroenterology reports* 2010;12(6):431-6
102. Kleinman L, Margaret R, Strauss R, Orenstein S, Nelson S, Vandenplas Y, Cucchiara S, Revich D. The infant Gastroesophageal reflux Questionnaire Revised: Development and Validation as an evaluative Instrument. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4:588-59.

X. ANEXOS

ANEXO 1.

Formato de recolección de datos.

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

DOSIFICACIÓN, SEGURIDAD Y EFICACIA DE CLEBOPRIDA EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS CON REFLUJO GASTROESOFÁGICO.

Registro

Nombre:.....

Fecha:

Género: 1=F 2=M

Peso (G):

Talla (Cm):

Perímetro cefálico (Cm):

Alimentación

Tipo de fórmula:

1) Materna 2) Modificada en proteínas 3) Mixta;

Forma de administración:

1) Biberón 2) Sonda 3) Alimentador 4) Pecho materno y / o

Cantidad: (ml/kg/di)

Frecuencia de administración (cada cuanto en min)

1 (continua) 2 (fraccionada en tomas)

I-GERQ-R

Cuestionario para síntomas de Reflujo Gastroesofágico en niños

Fecha de realización (día/mes / año)

1. Durante la semana pasada, ¿cuántas veces vomitó o tuvo reflujo su hijo en promedio en 1 día?

Menos de 1 vez

1 a 3 veces

4 a 6 veces

Más de 6 veces.

1. Durante la semana pasada, ¿qué cantidad en cada episodio de vómito o reflujo tuvo su hijo?

Nada

Menos de 1 cucharada sopera

1 cucharada sopera a 2 onzas

Más de 2 onzas o la mitad de lo que comió

Más de la mitad de lo que comió

3. Durante la semana pasada, cuando el niño tenía vómito o reflujo, parecía molesto o con dolor (lloraba, se tomaba irritable etc)

- Nunca
- Rara vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

4. Durante la semana pasada, ¿qué tan seguido el bebe rehusaba el alimento, a pesar de que se veía con hambre?

- Nunca
- Rara vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

5. Durante la semana pasada, ¿qué tan seguido el niño paró de comer al iniciar la alimentación, a pesar de que continuaba con hambre?

- Nunca
- Rara vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

6. Durante la semana pasada, ¿El niño lloró inconsolablemente durante 1 hora o más después de comer?

- Nunca
- Rara vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

7. Durante la semana pasada el niño estuvo más irritable que de costumbre

- Nunca
- Rara vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

8. Durante la semana pasada, en promedio ¿Qué tanto tiempo estuvo el niño irritable o llorón en un periodo de 24 horas?

- Menos de 10 minutos
- 10 minutos a 1 hora
- Más de 1 hora pero menos de 3 horas
- 3 o más horas

9. Durante la semana pasada ¿qué tan seguido tuvo el niño hipo?

- Nunca
- Rara vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

10. Durante la semana pasada, ¿qué tan seguido se arqueó su hijo?

- Nunca
- Rara vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

11. ¿Durante la semana pasada, el niño en algún momento dejó de respirar mientras estaba despierto o presentó ahogamiento?

- No
- Sí

12. ¿Durante la semana pasada, el niño se puso de color azul o morado?

- No
- Sí

Cuestionario tomado de la versión I-GERQ-R realizado por la Dra. Susan Orenstein de la Universidad de Pittsburgh (Susan.Orenstein@chp.edu).

DIARIO DEL PACIENTE



Cicloprida en RGE

Iniciales / /
 Número de paciente

<p style="text-align: center;">Semana 1</p> <p>Vómitos </p> <p>Regurgitación </p> <p>Irritación </p> <p>Mejoría </p> <p>Dió el medicamento regularmente <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>	<p style="text-align: center;">Semana 2</p> <p>Vómitos </p> <p>Regurgitación </p> <p>Irritación </p> <p>Mejoría </p> <p>Dió el medicamento regularmente <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p style="text-align: center;">Semana 3</p> <p>Vómitos </p> <p>Regurgitación </p> <p>Irritación </p> <p>Mejoría </p> <p>Dió el medicamento regularmente <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>	<p style="text-align: center;">Semana 4</p> <p>Vómitos </p> <p>Regurgitación </p> <p>Irritación </p> <p>Mejoría </p> <p>Dió el medicamento regularmente <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>

0 = Ausente, 1 = Leve, 2 = Moderado, 3 = Grave



Cicloprida en RGE

Iniciales / /
 Número de paciente

En cada día, registre cuantas veces dio el medicamento

Mes:

01 <input type="checkbox"/>	02 <input type="checkbox"/>	03 <input type="checkbox"/>	04 <input type="checkbox"/>	05 <input type="checkbox"/>	06 <input type="checkbox"/>	07 <input type="checkbox"/>
08 <input type="checkbox"/>	09 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>	14 <input type="checkbox"/>
15 <input type="checkbox"/>	16 <input type="checkbox"/>	17 <input type="checkbox"/>	18 <input type="checkbox"/>	19 <input type="checkbox"/>	20 <input type="checkbox"/>	21 <input type="checkbox"/>
22 <input type="checkbox"/>	23 <input type="checkbox"/>	24 <input type="checkbox"/>	25 <input type="checkbox"/>	26 <input type="checkbox"/>	27 <input type="checkbox"/>	28 <input type="checkbox"/>
29 <input type="checkbox"/>	30 <input type="checkbox"/>	31 <input type="checkbox"/>	/	/	/	/

**Asegúrese de administrar únicamente la dosis indicada por su médico.
 Dosis mayores NO aportan mayor eficacia.**

ANEXO 2

INFORMACIÓN REPORTADA POR PHMETRÍA DE 24 HRS

Criterios de Boyle:

Fecha de realización (día/mes / año) |_|_|_|_|

(Los resultados y la información la da la impresión de la hoja del phmetro)

- Frecuencia de reflujo
(Número de episodios de reflujo/tiempo total en horas): |_|_|_|_|
- Índice de reflujo (% de tiempo con pH bajo 4): |_|_|_|_|_|
- Número de episodios mayores de 5 minutos por horas: |_|_|_|_|_|
- Porcentaje de tiempo con episodios mayores de 5 minutos: |_|_|_|_|_|
- Tiempo de aclaramiento (minutos): |_|_|_|_|_|
- Episodio más largo de reflujo (minutos): |_|_|_|_|_|
- Número de episodios de reflujo |_|_|_|_|
- Número de episodios de reflujo mayores de 5 minutos |_|_|_|_|
- Episodio más largo de reflujo |_|_|_|_|
- Tiempo total con pH debajo de 4 |_|_|_|_|
- Porcentaje de tiempo con pH bajo 4 |_|_|_|_|
- Índice de Reflujo |_|_|_|_|
- Aclaramiento esofágico |_|_|_|_|
- Máximo valor de pH |_|_|_|_|
- Mínimo valor de pH |_|_|_|_|

Gamagrama de vaciamiento gástrico

Fecha de realización (día/mes / año) |_|_|_|_|

Valor del estudio (min) |_|_|_|_|

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

DOSIFICACIÓN, SEGURIDAD Y EFICACIA DE CLEBOPRIDA EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS CON REFLUJO GASTROESOFÁGICO.

Investigadores responsables

Dr. Jaime A. Ramírez Mayans

Dr. Roberto Cervantes Bustamante

Dra. Ericka Montijo Barrios

Dr. Pedro Gutiérrez Castellón

Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México.

Los investigadores del Departamento de Gastroenterología y Nutrición, de este Instituto estamos buscando obtener mayor evidencia acerca de un medicamento de nombre CLEBOPRIDA, que se utiliza para el tratamiento de los niños que presentan reflujo gastroesofágico.

La CLEBOPRIDA es un medicamento indicado para alteraciones de motilidad gastro-intestinal, actúa principalmente en el músculo que se encuentra en el esófago estómago e intestinos. Este medicamento se ha utilizado en pacientes adultos que presentan reflujo gastroesofágico y alteraciones del colón. Así mismo se ha utilizado en adultos sanos sin provocar ningún efecto tóxico severo, los efectos que se han reportado son leves y se incluyen: irritabilidad, somnolencia y en algunos casos de intoxicación movimientos anormales y en todos los casos son reversibles al suspender el medicamento.

El reflujo gastroesofágico, es el paso involuntario del contenido del estómago, hacia el esófago, pudiendo ser un factor condicionante para el desarrollo de complicaciones, como: aspiración del contenido alimenticio, infecciones de repetición de vías respiratorias altas, muerte, esofagitis, dolor abdominal, llanto, desnutrición, sangrado gastrointestinal, alergia entre otros. Para el estudio de ésta enfermedad se requiere de una pHmetría que es un estudio, que se realiza por un periodo de 24 hrs, en la cama del paciente o de manera ambulatoria, en el cual, mediante la colocación de una sonda a través de la nariz pasando por el esófago, se deja por encima de la unión del esófago con el estómago, la sonda va conectada a una computadora portátil pequeña. La realización de éste estudio permite detectar la presencia de reflujo gastroesofágico. El estudio, permite la realización de todas las actividades regulares normales del paciente (comer, dormir, respirar, llorar) siendo un poco molesto únicamente la colocación del mismo, pero una vez en su lugar se fija, no condiciona ninguna molestia o sensación extraña. Así mismo se realizará gamagrama de vaciamiento gástrico, el cual es un estudio que valora en cuanto tiempo se vacía el estómago del niño, y permite descartar que el alimento se este yendo a los pulmones, dura aproximadamente 30 minutos, no produce ningún daño al paciente.

Siéntase por favor en la completa libertad de decidir si desea que su hijo participe o no en el estudio. Si usted decide no participar tenga por seguro que su hijo continuará recibiendo la atención médica con la misma calidad.

Por favor, tómese el tiempo que necesite para leer cuidadosamente esta carta de consentimiento para participar. Si acepta que su hijo(a) participe en el estudio se le pedirá que firme en la última página de este formato. Le anticipamos que toda la información generada con motivos del estudio se utilizará en forma confidencial y en ningún momento se manejará el nombre de usted o de su hijo.

1. ¿Por qué se está realizando este estudio?

El reflujo gastroesofágico es aún uno de los problemas más frecuentes en la etapa pediátrica, su tratamiento es un punto que aún sigue en discusión, y continuamente se están actualizando medicamentos para ofrecer un mejor beneficio al paciente. CLEBOPRIDA es un nuevo fármaco que está indicado en reflujo gastroesofágico, ha ofrecido mejores resultados que los medicamentos que se encuentran actualmente en el mercado, sin presentar efectos tóxicos severos.

2. En que consiste la participación de mi hijo y la mía en el estudio

Si usted decide participar en el estudio, a su hijo, se le incluirá en el protocolo de estudio de tratamiento de reflujo gastroesofágico CLEBOPRIDA, en donde se le dará el medicamento, se le realizarán pHmetría, gamagrama, pruebas de laboratorio, y se le hará un seguimiento de la evolución de la enfermedad de su niño.

3. Porque su hijo podría NO participar en este estudio?

En caso de que su hijo tenga malformaciones congénitas de tracto gastrointestinal, este intubado, esté recibiendo medicamentos que favorezcan reflujo gastroesofágico, que sea mayor de 2 años o menor de 1 mes.

4. Cuanto tiempo durará la participación mía y de mi hijo en el estudio?

El estudio durará aproximadamente 4 meses, en donde se realizarán visitas a este hospital, para determinar la respuesta y evolución de su niño.

Aún al terminar el estudio su hijo seguirá en vigilancia en este hospital hasta que se encuentre totalmente resuelta su enfermedad.

5. Cuantos niños aparte del mío participarán en el estudio

Estamos esperando incluir un total de 144 niños en el estudio

6. Que beneficios puedo esperar de permitir que mi hijo participe en el estudio

El estudio permitirá vigilar a su hijo de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, por lo menos 4 meses, se le dará el medicamento totalmente gratis, y todos los estudios de laboratorio y gabinete que se requieran para la enfermedad de su niño correrán a cuenta de la Institución..

7. ¿Qué información que identifique a mi hijo(a) será recopilada por el médico del estudio?

Si usted decide que su hijo(a) participe en este estudio, el médico y el equipo de investigación del estudio utilizarán la información sobre la salud de su hijo(a) para llevar a cabo este estudio. Esta información puede incluir el nombre, dirección, número de teléfono, historia médica de su hijo(a)

así como información recopilada en las visitas de estudio de su hijo(a). Esta información de salud puede provenir del médico de cabecera de su hijo(a) o de otros trabajadores de atención de salud. Para este estudio, el equipo de investigación compartirá los datos de la salud de su hijo(a) con agencias del gobierno y comités de ética que supervisan la investigación.

No se identificará a su hijo(a) por su nombre. En lugar de ello, la información puede incluir las iniciales de su hijo(a), su fecha de nacimiento.

Usted puede retirar su permiso para que se use y comparta la información sobre la salud de su hijo(a) en cualquier momento, escribiéndole al médico del estudio. Al hacerlo, su hijo(a) ya no podrá seguir participando en este estudio. No se recopilará nuevos datos de salud que identifiquen a su hijo(a) después de esa fecha. Sin embargo, la información sobre la salud de su hijo(a) que ya haya sido recopilada aún puede seguir siendo usada o proporcionada a otros según se describe en este formato.

Cuando el estudio finalice, usted puede escribirle al médico del estudio para solicitarle acceso a la información sobre la salud de su hijo(a) recopilada en el transcurso del estudio.

8. ¿Hay algún costo involucrado en el estudio?

No se le cobrará por su participación en este protocolo

9. ¿A quién debo llamar si tengo preguntas?

Si usted tuviera preguntas acerca del estudio, o si su hijo(a) sufre una lesión relacionada con el estudio, llame a la Dra. Ericka Montijo Barrios 04455-54-00-56-39 quien esta a cargo de resolver dudas de los pacientes y sus familiares, o a los médicos que están al principio de esta carta de consentimiento.

10. ¿Puedo negarme a que mi hijo(a) participe en el estudio?

Sí. La participación de su hijo(a) en el presente estudio es voluntaria. Usted puede elegir que su hijo(a) no participe en el estudio. También puede retirar a su hijo(a) del estudio en cualquier momento, notificándose al médico del estudio. Si usted decide que su hijo(a) no participe en el estudio o si retira a su hijo(a) del estudio, éste(a) no perderá ningún beneficio, tratamiento médico o derecho legal que, de otra manera, le correspondería.

¿Mi hijo puede abandonar el estudio?

11. ¿Me pueden pedir que mi hijo(a) abandone el estudio?

Sí. El médico del estudio pueden solicitar que su hijo(a) abandone el estudio. Ellos pueden solicitar que su hijo(a) abandone el estudio sin su consentimiento en caso que no se siga el plan del estudio, si sufre una lesión relacionada con el estudio o por cualquier otro motivo. Si se le pide que su hijo(a) abandone el estudio, él/ella no perderá ningún beneficio que, de otra manera, le correspondería.

12. ¿Qué se hará con la información que se obtenga sobre mi hijo(a) si abandona el estudio?

Si usted retira a su hijo(a) del estudio o si se solicita que su hijo(a) abandone el estudio, los médicos del estudio pueden continuar utilizando la información sobre él/ella descrita en este documento.

13. ¿Puede mi hijo(a) participar en el estudio si no firmo este formato?

No. Si decide no firmar este formato, su hijo(a) no podrá participar en el estudio. Usted recibirá una copia firmada de este formato de consentimiento.

He leído y entiendo este formato de consentimiento y autorización. Todas mis preguntas han sido contestadas. Acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio.

Nombre del Niño(a) _____

Fecha de Nacimiento _____

Firma y Nombre de la Madre, Padre o Tutor Fecha

Nombre y Firma de la Persona que conduce la revisión fecha del Consentimiento

Fecha: _____

Nombre y Firma del Testigo 1 Fecha

Dirección Testigo 1

Relación del testigo 1 con el sujeto : _____

Nombre y Firma del Testigo 2 Fecha

Dirección Testigo 2

Relación del testigo 2 con el sujeto: _____

Nombre y Firma del Investigador Principal

Fecha: _____

Recibí copia de éste consentimiento _____

Fecha y Firma

