

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA DIABETICA CON CISAPRIDE EN PACIENTES DIABETICOS NO INSULINODEPENDIENTES

J. A. Jaramillo, M. M. González, M. Vélez Cadavid*

PALABRAS CLAVES: *Diabetes Mellitus (DM), Gastroparesia Diabética (GPD), Cisapride.*

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar la efectividad del cisapride en la gastroparesia diabética, se realizó un estudio experimental, doble ciego en la Corporación Antioqueña de Diabetes, en 29 pacientes diabéticos, no insulino-dependientes, con evolución de su patología por más de 5 años. Se diagnosticó la gastroparesia diabética por la técnica de feldman y se conformaron 2 grupos; al grupo "A" se le proporcionó 10 mg. de cisapride (Al grupo "B" se le suministró placebo) cada 8 horas, 20 minutos previa comida, durante cuatro semanas. El control clínico se realizó al inicio, a los 15 días y al mes post-tratamiento, la evolución radiológica 4 horas posterior al consumo de marcadores radiopacos se realizó al inicio y un día posterior de terminar los 30 días de tratamiento.

El 57% de los pacientes del grupo A y el 47% del grupo B presentó mejoría radiológica. No se encontraron diferencias significativas en la evolución clínica y radiológica de ambos grupos.

Se encontró que el cisapride a dosis de 30 mgrs./día V. O. durante 30 días no es más efectivo que el placebo en la mejoría de la gastroparesia diabética de pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente. Los resultados de este estudio no descartan que la cisapride sea eficaz en la gastroparesia diabética en posología distinta y/o mayor tiempo de tratamiento.

SUMMARY

This is an experimental double blind prospective study to determine the effectivity of cisapride 10 mg Td. P. O. during 4 weeks in the management of Gastroparesia Diabeticorum (GPD).

20 patients with non insulin dependent diabetes mellitus for more than 5 years and not meeting the exclusion criterions were selected for the study.

Gpd diagnosis was made by using non digestible radiopaque markers controlled by X rays as described by Feldman. -Two groups were taken for study and control. Both groups were given either cisapride 10 mg. Tid. P. O. or placebo in a similar way during 4 consecutive weeks. 3 clinical evaluations were made at days 1-15 and 30 as well as 2 radiologic evaluations the first day and at the end of the study (day 30), this radiologic evaluation was made with a plain abdominal film taken four hours after the ingestion of radiopaque markers.

Radiologic improvement was considered when the number of non digestible radiopaque markers was minor in the post-treatment film than in the pre-treatment film.

In the study group 57% of patients (8 out of 14) showed radiologic improvement, whereas in the control group the improvement was seen in 47% of patients (7 out of 15).

* Dr. Juan Andrés Jaramillo
Dr. Mauricio Marín González
Dr. Mauricio Vélez Cadavid
Médicos Internos
Instituto de Ciencias de la Salud CES

Asesor:
Dr. Alberto Villegas
Médico Internista
Medellín - Colombia

Clinical improvement was also evaluated after treatment with the use of a questionnaire including symptoms related to this pathology.

Non statistically significant differences were found neither clinically or radiologically between both groups. This study shows that cisapride at 30 mg. Tid. P. O. during 4 weeks is not better than placebo in the management of gpd.

This results don't mean that cisapride is not effective for the management of gpd, besides it could be effective given at different dose and/or given for longer periods.

KEY WORDS: Gastroparesia Diabeticorum, Diabetes Mellitus, Cisapride

INTRODUCCION

La gastroparesia diabética (GPD) fue descrita por Kassander y Cols en 1956.

La frecuencia de GPD oscila entre 0.7 a 48,5% (1).

Clínicamente la GPD presenta un cuadro abdominal no característico y engañoso, aunque rara vez asintomático (2-3-4-5-6-7). Más que el cuadro clínico el signo cardinal es el retardo del vaciamiento gástrico, debido a ésto, el diagnóstico de GPD es más radiológico que clínico.

El manejo de la GPD se ha hecho con vitamina B, parasimpaticomiméticos, inhibidores de las colinesterasas, eritromicina, metoclopramida y domperidona, con resultados variables pero con varios efectos colaterales indeseados en unas, y con tolerancia a la terapia por largo tiempo en otras.

El propósito de la presente investigación fue evaluar la eficacia y efectos colaterales del tratamiento con cisapride en pacientes diabéticos tipo II con GPD, diagnosticados hace más de 5 años, dado que en nuestro medio no se tienen parámetros claros de tratamiento. La eficacia se evaluó clínica y radiológicamente.

El CISAPRIDE es un procinético gastrointestinal que estimula la motilidad gástrica, posee efecto antiemético y tiene buena tolerancia en el tratamiento a largo plazo (9). Esta droga es relativamente nueva en nuestro mercado y nuestro mayor interés fue evaluar su eficacia en el tratamiento de la GPD.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio experimental, prospectivo y doble ciego, en el cual se tomó como población al azar de 29 pacientes con Diabetes Mellitus no insulino dependiente

de más de 5 años de diagnóstico médico que no cumplieron los criterios de exclusión.

El diagnóstico de GPD se hizo en aquellos pacientes que luego de desayunar 300 - 400 kcal y 15 tabletas radiopacas, con ayuno previo de 10 a 12 horas, presentaron dos o más tabletas (marcadores radiopacos) en la radiografía simple de estómago tomada a las 4 horas. Los pacientes que presentaron una o ninguna pastilla quedaron fuera del estudio. Los pacientes que presentaron 2 o más tabletas se ingresaron al estudio y se evaluaron clínicamente. Los pacientes se dividen en dos grupos, el grupo A o estudio y el grupo B o control. Los criterios de exclusión fueron: El ser diabético insulino dependiente, estado de gravidez, diagnóstico médico de Diabetes Mellitus no insulino dependiente menor de 5 años, tratamiento con anticolinérgicos, ser mayor de 70 años, enfermedad gastrointestinal diagnosticada médicamente, glicemia mayor de 155 mgr./dl en los 10 días previos al ingreso al estudio y falta de garantías por parte del paciente para cumplir con el tratamiento y los requisitos de estudio.

Al ingresar al estudio se les tomó glicemia convencional, o si tenían una de los anteriores 10 días, el valor de ésta se tomó como referencia.

A cada paciente del grupo A se le dieron 10 mgrs. de cisapride cada 8 horas (20 minutos antes de cada comida) y acompañados de líquidos, durante 4 semanas. Al grupo B se le dio de igual forma 10 gramos de placebo.

A los 15 días de tratamiento cada paciente fue evaluado clínicamente, para ver la tolerancia a la droga principalmente.

Al terminar el tratamiento de 4 semanas, nuevamente luego de desayunar 300 - 400 kcal con 15 pastillas radiopacas, y previo ayuno de 10 a 12 horas, se les tomó una segunda placa simple de estómago a las 4 horas. Además se evaluó clínicamente; es decir, luego de 4 semanas de tratamiento se procedió igual al ingreso con el fin de determinar los cambios presentados clínica y radiológicamente en cada paciente.

Inmediatamente antes de tomar las radiografías y con el único fin de hacer más objetivo el contorno de las paredes gástricas, se le dio a cada paciente un refresco con gas, tipo cola o solución efervescente, tipo sal de frutas.

Las radiografías fueron tomadas por el equipo de técnicos de la clínica del CES, y la lectura de las placas fue hecha por el mismo radiólogo. La evaluación clínica estuvo a cargo de los investigadores, y fue hecha me-

diante una encuesta preestablecida de acuerdo con lo descrito en la literatura de la enfermedad y con el fin de darle objetividad.

Para garantizar la metodología doble ciego, el placebo se fabricó en presentación exacta a la del cisapride. Una tercera persona controló la droga de tal forma que ni el médico investigador ni el paciente sabían si estaba tomando placebo o cisapride.

A la hora de tabular resultados se excluyó un paciente del grupo A, ya que recayó en problemas antiguos de alcoholismo y no tomó adecuadamente la droga, quedando así para el análisis final una muestra total de 29 pacientes, 14 del grupo estudio, cisapride y 15 del grupo control, placebo.

Los marcadores radiopacos, sólidos indigeribles, se hicieron cortando trozos de 1 cm. de sonda nasogástrica 16F, los cuales se llenaron con bario en su interior y se taparon en los extremos con silicona. Para dar mejor aspecto se metieron en cubierta digerible tipo cápsula.

Para lograr el desayuno de 300 a 400 Kcal. se ofrecieron al paciente dos opciones así:

El desayuno 1 constaba de un pocillo de café con leche, un huevo, una arepa mediana y una tajada de queso o quesito. El desayuno 2 constaba de un vaso de jugo de naranja, una arepa mediana, una tajada de pan y dos tajadas de queso o quesito.

El cisapride utilizado corresponde a la presentación comercial de Calmax, producido por Laboratorios Biogen.

La anamnesis se hizo por medio de un formulario con preguntas cerradas y entrevistas directas por parte de los investigadores. Dicha evaluación se hizo a los 0, 15 y 30 días del tratamiento. La evaluación radiológica se hizo el día cero y el 30 del tratamiento.

Se tabularon los datos mediante codificación por computador con ayuda del paquete estadístico EPI-INFO en un computador con 386 compatible con IBM. Además, usamos Harvard Graphics, Works y Lotus. Siempre asesorados por bioestadistas.

RESULTADOS

Del total de 29 pacientes, 72.4% eran de sexo femenino, el 27.6% del sexo masculino. En el grupo estudio el 57% fueron mujeres y el 43% fueron hombres, mientras que en el grupo control el 86% fueron mujeres y el 13.4% fueron hombres (Tabla 1).

TABLA 1
EFICACIA DE LA CISAPRIDE EN LA GASTROPARESIA DIABETICA

DISTRIBUCION POR SEXO DE LA POBLACION
Medellín, 1993

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Grupo estudio (A)	6	43	8	57	14	48.2
Grupo control (B)	2	13.4	13	86.6	15	51.8
Total	8	27.5	21	72.4	29	100

La edad promedio para el grupo estudio fue 55.4 años y para grupo placebo 56.8 años, con un rango para los dos grupos entre 42 y 69 años.

Se tuvo en cuenta el valor de glicemia obtenido hasta 9 días antes de iniciar el tratamiento, encontrándose una glicemia promedio de 199 mgs./dl. con un rango entre 95 y 152 mgs./dl. Para el grupo estudio el promedio fue de 122 mgs./dl. y para el grupo control fue de 116 mgs./dl.

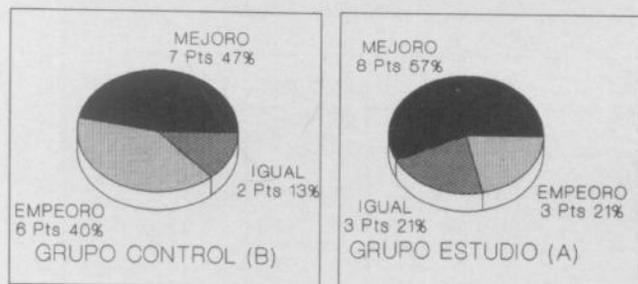
Luego de recibir adecuadamente 10 mgrs. de cisapride antes de cada comida durante 4 semanas, la mejoría radiológica, basada en la diferencia del número de marcadores radiopacos, en el grupo estudio fue de 57.14% (8 pacientes de 14) mientras que en el grupo control fue de 46.66% (7 pacientes de 15); diferencia que no es estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Permanecieron igual (no presentaron cambio en el número de marcadores radiopacos) el 21% (3 pacientes de 14) en el grupo estudio y el 13% (2 pacientes de 15) del grupo control. Hubo pacientes que pese a seguir adecuadamente las instrucciones de la posología empeoraron (aumentó el número de marcadores radiopacos en la placa final con respecto a la inicial) éstos fueron el 21% (3 pacientes de 14) en el estudio y el 40% (6 pacientes de 15) en el grupo de control (gráfica 1).

Al correlacionar el número promedio de marcadores radiopacos que disminuyeron en los pacientes que mejoraron de cada grupo, encontramos que en el grupo estudio mejoraron promedio 4.8 marcadores, con rango entre 1 y 14 y en el grupo control mejoraron 4.0 marcadores, con rango entre 1 y 7. Todos los pacientes, de ambos grupos, que en la placa post-tratamiento no mostraban cambios en el número de marcadores radiopacos (igual) con respecto a la placa del ingreso tenían 15 marcadores. Y analizando el número total de marcadores en todos los pacientes de cada grupo, encontramos que el grupo estudio mejoró 2.0 marcadores en promedio y el grupo control mejoró 0.06.

GRAFICA 1

EFICACIA DE LA CISAPRIDE EN LA GASTROPARESIA DIABETICA

Resultado final por grupos - Medellín 1993



En cuanto a la evolución clínica y por historia, de sintomatología de la gastroparesia diabética no encontramos diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$) entre ambos grupos, el estudio y el control. La sintomatología evaluada fue epigastralgia, náuseas, vómito, eructos, distensión abdominal, dispepsia, diarrea, anorexia, meteorismo, bazuqueo gástrico y otros.

En cuanto a los efectos colaterales de la cisapride reportados en la literatura, no encontramos diferencia significativa de diarrea en ambos grupos; un solo paciente del grupo estudio presentó cólico abdominal; y no hubo ningún caso de borborigmos ni cefalea.

DISCUSION

La frecuencia de gastroparesia diabética por clínica es extremadamente baja (menos del 1%) (9), mientras que estudios radiológicos encuentran una frecuencia mucho mayor que va hasta el 22 a 48.5% (1, 10, 11)

Para el diagnóstico se han utilizado métodos con bario, gamagrafía con sólidos o líquidos marcados (12, 13) estudios manométricos (12) y marcadores radiopacos sólidos no digeribles (14). Esta última técnica (marcadores radiopacos no digeribles) fue descrita por Mark Feldman, demostrando una confianza mayor del 95% y una reproductividad aceptable principalmente en sujetos sanos, aunque la reproductibilidad en diabéticos no fue tan buena (14).

TABLA 2

EFICACIA DE LA CISAPRIDE EN LA GASTROPARESIA DIABETICA

Presencia y evolución de síntomas

	DIA 0		DIA 15		DIA 30	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
Epigastralgia	4(28.5%)	8(53.3%)	2(14.2%)	0(0%)	1(7.1%)	0(0%)
Náuseas	3(21.4%)	5(33.3%)	1(7.1%)	1(6.6%)	0(0%)	1(6.6%)
Vómito	2(14.2%)	2(13.3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Eructos	8(57.1%)	9(60%)	2(14.2%)	2(13.3%)	2(14.2%)	3(20%)
Distensión Abdom.	6(42.8%)	7(46.6%)	0(0%)	2(13.3%)	0(0%)	1(6.6%)
Dispepsia	8(57.1%)	9(60%)	1(7.1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Diarrea	3(21.4%)	1(6.6%)	3(21.4%)	3(20%)	0(0%)	0(0%)
Anorexia	2(14.2%)	5(33.3%)	0(0%)	1(6.6%)	0(0%)	2(13.3%)
Meteorismo	8(57.1%)	9(60%)	3(21.4%)	2(13.3%)	3(21.4%)	3(20%)
Bazuqueo gástrico	0(0%)	2(13.3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Constipación	3(21.4%)	3(20%)	2(14.2%)	1(6.6%)	2(14.2%)	2(13.3%)
Cefalea	0(0%)	1(6.6%)	0(0%)	1(6.6%)	0(0%)	0(0%)
Cólico	0(0%)	0(0%)	1(7.1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

Se han utilizado desde 10 marcadores con medición radiológica a las 6 horas (14), hasta 30 marcadores con medición a las 3 y media horas (15). Estudio realizado con 101 pacientes encontró una correlación del 95.3% entre el conteo de marcadores radiopacos en radiografía anteroposterior del estómago a las 3 y media horas comparado con 6 horas (16) post-ingesta de dichos marcadores.

Los síntomas más frecuentes encontrados fueron náuseas, meteorismo y dispepsia, mientras que Forgas (17), reporta anorexia, meteorismo y pérdida de peso y Zitomer (14) encontró dispepsias, náuseas y vómito.

La mejoría clínica, comparando el grupo estudio con el grupo control, no fue estadísticamente significativa. Confrontando con la literatura sólo encontramos dos estudios que evalúan cisapride vs. placebo y refieren mejoría clínica de los pacientes tratados con cisapride. El primero es un estudio doble ciego al azar realizado por Horowitz y Cols. (18) en 20 pacientes diabéticos con posología de 40 mgrs./día durante cuatro semanas, encontrando aumento en el vaciamiento gástrico y mejoría de los síntomas gastrointestinales. El segundo estudio fue realizado por Camilleri (13), doble ciego, en 11 pacientes con gastroparesia (diabética o idiopática), dando 30 mgrs./día durante 6 semanas, y encontrando los mismos resultados del anterior, aumento del vaciamiento gástrico y mejoría clínica gastrointestinal.

Encontramos dos estudios, uno comparando cisapride vs. metoclopramida, y el otro, cisapride con placebo, en los cuales no encontramos mejoría en el vaciamiento gástrico ni en la sintomatología gastrointestinal. El primero realizado por Caestecker (15) fue con 30 mgrs./día de cisapride durante 8 semanas. El segundo fue realizado por Havelund (19) dando 40 mgrs./día durante 4 semanas. Sobresale que el resultado del presente trabajo fue similar al de Havelund.

En este estudio se dieron 30 mgrs./día durante cuatro semanas de placebo o cisapride, pero la literatura es amplia en cuanto a la posología. Feldman y Smith estudiaron 10 pacientes diabéticos dándoles cisapride, 5 mgrs. cuarta dosis única, o metoclopramida a dosis regular, o placebo; al evaluar con el método de marcadores radiopacos no digeribles el vaciamiento gástrico encontraron que el grupo cisapride era el único con mejoría estadísticamente significativa (20).

Mc Kugh (21) estudió pacientes diabéticos dándoles 2.5, 5 y 10 mgrs. de cisapride vs. placebo vs. 10 mgrs. de metoclopramida y encontró un aumento significativo ($P < 0.001$) en el vaciamiento gástrico en los pacientes del grupo de cisapride a dosis de 10 mgrs. Concluyeron entonces que esta mejoría se correlaciona con la dosis y los niveles plasmáticos de la droga.

Lux (22) usó dosis única de 10 mgrs. de cisapride vs. placebo y evaluaron los cambios del vaciamiento gástrico a los 200 minutos. Concluyó que faltaron pacientes para dar un resultado significativo.

Kasai (23) dió cisapride y observó mejoría del vaciamiento gástrico pero después de la sexta semana de tratamiento, y mantenimiento concentraciones séricas de 5.95 a 8.04 microgramos/ml.

En cuanto a los efectos secundarios de la cisapride sólo encontramos un caso de dolor abdominal, dato no estadísticamente significativo. No encontramos casos de borborigmos ni de cefalea. Aunque la cisapride es un medicamento bien tolerado (24) y goza de un excelente perfil de seguridad (33) se encontró en un estudio con 1500 pacientes, desde menores de 6 meses hasta ancianos, con dosificaciones durante un mes hasta cinco años y medio, la presencia de efectos secundarios adversos en el 13.7% (24, 25). El principal efecto secundario es la diarrea, presentándose en el 4% (24, 25, 26) y principalmente en las primeras semanas. La presencia de dolor abdominal está descrita en la literatura como uno de los efectos adversos posibles. Los parámetros hematológicos, bioquímicos y endocrinos no fueron evaluados y es propósito de otros estudios pero no del nuestro.

Los resultados de este estudio se pueden deber a varios factores: primero, la dosis utilizada de cisapride y el tiempo de duración del tratamiento. Brogna A. y Cols (27) afirman que 40 mgrs/día de cisapride durante 4 semanas mejoran el vaciamiento gástrico y mejoran la sintomatología en pacientes diabéticos con GPD. En los estudios de De Caestecker (15) y de Havelund (19) daban dosis de 30 mgrs./día durante 8 semanas el primero, y el segundo durante cuatro. Ninguno de los dos encontró mejoría, ni clínica ni del vaciamiento gástrico; lo cual, al igual que nuestro estudio, podría sugerir que la dosis de 30 mgrs./día de cisapride es baja para lograr mejoría de la GPD. McCallun R. W. y Cols (24) dicen que la cisapride es más efectiva cuando se administra a largo plazo. Corazzi (28) afirma que cisapride sirve sólo después de 6 semanas de tratamiento.

Segundo, Isal J. P. y Cols. (29) sugieren que las fluctuaciones en el número de marcadores radiopacos vaciados podría tener relación con el estado metabólico, y específicamente con la glicemia. La hiperglicemia, y el aumento de la hemoglobina A1c producen retardo en vaciamiento gástrico. Este estudio no determinó la hemoglobina A1c, pero se hizo glicemia al ingreso que estuvo en rangos considerados tolerables (< 115 mgrs./día), sin haber diferencia entre el grupo estudio y el grupo placebo.

Tercero, como la cisapride actúa a nivel del plexo miéntico facilitando la liberación de acetilcolina, es posible que la falta de respuesta a esta droga bien dosificada sea por daño propio de dichos nervios. No se descarta que en nuestra población hubiéramos incluido pacientes con neuropatías refractarias a este tratamiento.

Cuarto, la técnica empleada por nosotros para hacer el diagnóstico de la gastroparesia diabética fue basada en el estudio realizado por Gily y Cols. (30) en el que encontramos una correlación del 95.3% en el número de marcadores radiopacos presentes en el estómago a las 3 y media y a las 6 horas, por lo cual nosotros tomamos la radiografía a las 4 horas. No descartamos la teoría de Feldman y Smith (9) que hablan de la presencia de marcadores radiopacos en estómago a las 6 horas post-ingesta como criterio diagnóstico con confiabilidad del 95% (19).

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios con mayor número de pacientes.
- Realizar estudios con mayor tiempo de tratamiento y/o mayor dosis de cisapride.

- En los próximos estudios hacer glicemia seriada y cuantificar hemoglobina glicosilada al ingreso.
- Hacer control de la concentración sérica de cisapride para mantener niveles plasmáticos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de manera muy sincera a todos y cada uno de los pacientes que ingresaron al estudio. Por su colaboración, paciencia y aporte a la medicina, mil gracias y Dios les pague.

Agradecemos a Laboratorios Biogen, muy especialmente en la persona de Liliana Jaramillo, ya que sin su colaboración este estudio no hubiera sido posible.

Agradecemos a todas las personas que de una u otra forma colaboraron para que este trabajo fuera realidad (grupo radiología clínica CES, personal de la Corporación Antioqueña de Diabetes, Asesores, etc.).

Este no fue un trabajo de los investigadores, sino de todos!

BIBLIOGRAFIA

1. American Journal Kidney Diseases 16, 312-316, 1990.
2. ANGERVALL ET COLS. The gastric mucosa in diabetes Mellitus. Acta med. Scand 169, 3399-349 1961.
3. AYLETT, P. Gastric emptying and change of blood glucose level as affected by glucagon and insulin. Clin SC1 22, 171-178 1962.
4. BECKETT A. ET COLS. Vit B12 in DM. Clin SC1 23, 361-370 1962.
5. BROWMLEE, M. ET COLS. Metoclopramide for gastroparesia diabeticorum. NEJ. Med 291, 1257-1258 1974.
6. CLAVKE, B. Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy gut. 18, 462-467 1977.
7. ADLOFF, M. ET COLS. Modifications radiologiques due tube digestif vogotomie. Ann Radiol. 13, 579-586 1970.
8. BROWN CK. Use of metoclopramide, domperidone and cisapride in the management of diabetic gastroparesis. Clin-pharm. 9, 357-365 1990.
9. S. FORGACS. Gastrointestinal disorders in the diabetes Mellitus. Akademi kiado. Budapest, 1985. Pág. 157.
10. FELDMAN M. American internal medicina 98, 378 1983.
11. PAPPO E. ET COLS. Les troubles digestifs du diabetique. Arch fu app dis 6179-98 1972.
12. KASSANDER, P. Asymtomatic gastric retention in diabetes Ann Intern, med 48, 958-966 1958.
13. CAMILLERI, M. ET COLS Effect of six weeks of tratamient with cisapride in GPD. Gastroenterology 96 704-712 1989.
14. ZITOMER ET COLS. Gastric neuropathy in DM clinical and radiological. Metabolism 17, 199-211. 1968.
15. CAESTECKER J. S. ET COLS. Doubleblind placebo-controlled trial cisapride de ande metoclopramide digestion 34, 148 1987.
16. ROUTH ET COLS. Triopathy of diabetes. Arch intern med. 94.
17. S. FORGACS. Gastrointestinal disorders in the diabetes mellitus. Akademi kiado, Budapest, 1985. Pág. 50.
18. HOROWITZ M. ET COLS. EFFECT OF CISAPRIDE ON GASTRIC EMPTYING IN INSULIN DEPEND. GASTROENTEROLOGY. 92 1899-1907 1987.
19. HAVELUND T. ET Cols. Effect of cisapride on GPD in insulin depend. Acta med, Scand 222, 339-343 1987.
20. MARK FELDMAN ET COLS. Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids in paciente with gpd. gastroenterology, 92, 171-174 1987.
21. MC HUGH S. ET Cols. Cisapride vs metoclopramide in GPD. Dig-dis-sci 997-1001 1992.
22. LUX G. ET Cols. Digestive and inter-motility influence of cisapride vs metoclopramide. Gastroenterology. 90, 1527. 1986.
23. KASAI S. et Cols. Effect of cisapride gastric emptying in DM. Tokai. J. Exp. Clin med 97-102 1991.
24. MC CALLUN RW et Cols. Cisapride properties. Drugs 36(6) 632-681 1988.
25. BENNET J. R. How safe and acceptable is cisapride?. Gastroenterology supp 165, 59-61 1989.
26. STACHER B et Cols. Cisapride an interdigestive jejunal MMC in healthy man DDS 32 (11) 1123-1230 1987.
27. BROGNA A. et Cols. Cisapride and gastric emptying of a solid meal in dyspeptic diabetics without autonomic neuropathy and in healthy volunteers. Euv. J. Clinic 37, 411-413 1989.
28. CORAZZI E. et Cols. Effects of cisapride on distal motility esophageal in humons. Dig. Diss-sci. (34) 1605-1660 1989.
29. ISAL J. P. et Cols. Parallel evolution of gastric emptying and severity of the Disease in diabetics. Gastroenterology 88, 1427 1985.