

Dispepsia no ulcerosa con estreñimiento funcional primario. Evaluación del tratamiento con cinitaprida asociada o no a metilcelulosa

Juan M. Herrerías**,
M^a José García Montes*

*Hospital Universitario Virgen de Macarena (Sevilla). **Jefe de Servicio de Aparato Digestivo.
Director de la Escuela de Aparato Digestivo.

RESUMEN Con objeto de evaluar la eficacia y tolerabilidad de cinitaprida (CTP) y de la combinación cinitaprida+metilcelulosa (CTP+MC), 68 pacientes con dispepsia no ulcerosa y estreñimiento funcional primario (EFP) fueron incluidos de forma randomizada en un estudio doble ciego paralelo para recibir tratamiento con CTP o CTP+MC.

Ambos tratamientos aumentaron de forma estadísticamente significativa el número absoluto de deposiciones por semana ($p=0.0001$). Dicho incremento fue progresivo a lo largo de las 4 semanas de tratamiento. La mediana del número absoluto de deposiciones por semana a lo largo del estudio fue mayor para el grupo tratado con CTP+MC, así como los incrementos semana a semana, tanto para medias como para mediana.

Los incrementos del número de deposiciones eran estadísticamente significativos cuando se compararon los valores basales con los de cada una de las semanas de tratamiento ($p=0.0001$), para ambos grupos de pacientes. Sin embargo, en el grupo tratado únicamente con CTP, no se producían incrementos estadísticamente significativos, ulteriores a la segunda semana de tratamiento, mientras que en el grupo tratado con CTP+MC los incrementos de rango significativo persistían hasta la tercera semana de trata-

miento. En el análisis intergrupos, se objetivó que CTP+MC produjo un aumento estadísticamente significativo en el incremento del número de deposiciones a la cuarta semana de tratamiento ($p=0.03$), con diferencias ya tendentes a la significación en las semanas segunda ($p=0.09$) y tercera ($p=0.07$).

En ambos grupos de tratamiento, la sintomatología de cortejo asociada a la dispepsia no ulcerosa mejoró o desapareció en porcentajes que oscilaron entre un 42.1% y un 96%, según los síntomas, para el grupo tratado con CTP y entre un 66.7% y un 100% en el tratado con CTP+MC. La combinación CTP+MC se mostró significativamente más eficaz que la CTP aislada para eliminar o mejorar el dolor abdominal ($p=0.004$) y las náuseas ($p=0.003$), asociadas a dispepsia no ulcerosa con EFP. No se registró ningún efecto adverso ni abandonos terapéuticos durante el transcurso del estudio.

Nuestro estudio demuestra que tanto CTP como la combinación CTP+MC producen aumentos significativos en el número de deposiciones en pacientes afectados de dispepsia no ulcerosa con EFP y son eficaces para eliminar o mejorar la sintomatología de cortejo acompañante. No obstante, la adición de metilcelulosa al tratamiento con CTP aumenta la eficacia del mismo tanto en incremento del número de

deposiciones como en una prolongación de su eficacia normalizadora del tránsito intestinal. Además, dicha combinación mejora de forma significativamente mayor la existencia de dolor abdominal y náuseas en estos pacientes. Por ello, la combinación CTP+MC debe constituir el tratamiento de elección en pacientes con dispepsia no ulcerosa en los que la clínica dominante sea la EFP, el dolor abdominal y/o las náuseas.

Introducción

La patología funcional gastrointestinal constituye un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por manifestaciones clínicas predominantemente subjetivas, en cuya patogenia se imbrican trastornos de origen somático, psicossomático y/o yatrogénico. Clásicamente, el denominado síndrome dispeptico no ulceroso se atribuye a un anómalo funcionalismo del peristaltismo gastrointestinal (1 y 2). Por ello, la aproximación terapéutica a dicho trastorno ha consistido hasta hace pocos años en la administración de fármacos estimuladores de la motilidad gastrointestinal, también denominados procinéticos (3). Los primeros fármacos disponibles fueron los antidopaminérgicos como las ortopramidas clásicas. Sin embargo, estos fármacos presentan un perfil desfavorable de efectos secundarios, básicamente en forma de hiperprolactinemia y reacciones distónicas extrapiramidales (4).

Desde hace unos años se ha reconocido el papel de los receptores serotoninérgicos en la motilidad gastrointestinal (5 y 6). Ello ha potenciado el empleo de fármacos con perfil serotoninérgico en el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa. El primer representante de esta nueva familia de fármacos es la cinitaprida (CTP), un potente antagonista de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ y un antagonista de los receptores de alta afinidad 5-HT₄ (7). CTP exhibe una acción procinética muy superior a la de las ortopramidas clásicas, incluyendo una novedosa actividad enterocinética. En estudios con animales de experimentación y en voluntarios sanos, se ha probado que el perfil farmacológico del CTP se corresponde con niveles de eficacia experimental y clínica superiores a los de las ortopramidas clásicas (8 y 10). Además, CTP no presenta los efectos secundarios neurológicos y neuroendocrinológicos, observados con frecuencias de hasta el 50% de los pacientes en tratamiento con metoclopramida (11 y 12).

El objetivo del presente ensayo clínico ha sido evaluar la eficacia y tolerancia de CTP, sola o asociada a metilcelulosa, en el tratamiento de pacientes afectados de dispepsia no ulcerosa con estreñimiento funcional pri-

Tabla 1

| PARAMETROS ANTROPOMETRICOS, SINTOMATOLOGIA Y HABITO INTESTINAL DE LOS PACIENTES A SU INCLUSION EN EL ESTUDIO | | | |
|--|-------------|-----------------|------|
| | CTP (n=34) | CTP + MC (n=34) | P |
| EDAD (AÑOS) | 41.2 ± 13.9 | 43.1 ± 13.1 | NS |
| SEXO | | | |
| Varones (%) | 13 (38.2%) | 11 (32.3%) | NS |
| Hembras (&%) | 21 (61.8%) | 23 (67.7%) | NS |
| DATOS ANTROPOMETRICOS | | | |
| Peso (kg) | 67.1±9.2 | 63.7±9.6 | NS |
| Talla (cm) | 163.7±5.7 | 163.1±4.1 | NS |
| PIROSIS | 25 (36.8%) | 22 (32.3%) | NS |
| DOLOR ABDOMINAL | 19 (27.9%) | 21 (30.9%) | NS |
| FLATULENCIA | 22 (32.3%) | 28 (41.2%) | 0.09 |
| NAUSEAS | 12 (17.6%) | 14 (20.6%) | NS |
| DISTENSION Abdominal | 23 (33.8%) | 30 (44.1%) | 0.04 |
| ERUPTOS | 11 (16.2%) | 8 (11.8%) | NS |
| PLENITUD PRECOZ | 19 (27.9%) | 22 (32.2%) | NS |
| Nº DE DEPOSICIONES/ SEMANA | | | |
| 1 deposición | 3 (8.8%) | 7 (20.6%) | NS |
| 2 deposiciones | 15 (44.2%) | 13 (38.2%) | NS |
| 3 deposiciones | 16 (47%) | 14 (41.2%) | NS |

CTP= Cinitaprida. CTP+MC= Cinitaprida con metilcelulosa. NS= no estadísticamente significativo. Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar.

mario (EFP). Asimismo y como objetivo secundario se ha evaluado la eficacia del CTP sobre las manifestaciones clínicas acompañantes del EFP en estos pacientes.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de diseño doble ciego paralelo y de 4 semanas de duración en pacientes afectados de dispepsia no ulcerosa con EFP. El diagnóstico de dispepsia no ulcerosa se efectuó por el cortejo sintomático del paciente. El EFP se definió como la emisión de dos deposiciones o menos a la semana. Posteriormente, se incluyeron pacientes con tres deposiciones semanales pero con sintomatología del EFP. En todos los casos se exigió que la clínica tuviera como mínimo un año de evolución y que se hubieran descartado de forma fehaciente enfermedades orgánicas que pudieran justificar las manifestaciones clínicas de los pacientes. El parámetro evaluado fue el número de deposiciones y su incremento o decremento a lo largo de la duración del estudio. También se evaluó la presencia o ausencia de la sintomatología de cortejo asociada a la dispepsia no ulcerosa como: pirosis, dolor

abdominal, flatulencia, náuseas, distensión abdominal, eructos y plenitud precoz. Dicha sintomatología junto con los parámetros antropométricos de los pacientes se evaluó al inicio del estudio con objeto de obtener grupos de tratamiento homogéneos (Tabla 1).

Los pacientes fueron asignados, previa información de la naturaleza del estudio y la obtención de su consentimiento, de forma aleatoria a dos grupos de tratamiento. Los del primer grupo recibieron CTP en comprimidos de 1 mg cada 8 horas, los del segundo CTP junto con metilcelulosa (MC) en comprimidos de 1 mg de CTP y de 1 g de MC cada 8 horas. Todos los comprimidos presentaban un aspecto externo idéntico, se administraban inmediatamente antes de cada una de las principales comidas y se instruyó a los pacientes para mantener una dieta igual a la ingerida durante su enfermedad mientras se prolongase el ensayo clínico.

El seguimiento de los pacientes se realizó de forma ambulatoria, evaluándose los parámetros clínicos al inicio del estudio y de forma semanal hasta completar el estudio. La duración del tratamiento fue de 4 semanas, no contemplándose la posibilidad de cambios de posología. El tratamiento podía interrumpirse por aparición de reacciones adversas importantes, por la aparición de patología sobreañadida o por la

necesidad de utilizar medicación concomitante susceptible de alterar los resultados del estudio. La tolerancia de los fármacos utilizados se valoró mediante un estudio descriptivo de los efectos no esperados aparecidos durante el transcurso del estudio.

El análisis estadístico se efectuó con el paquete estadístico SAS 6.06. Para el análisis de las variables cualitativas, se utilizó el test de ji-cuadrado, con la corrección de Yates cuando estaba indicada. Para el análisis de las variables cuantitativas a lo largo de todo el tratamiento se utilizó el análisis de la varianza de Friedman, para la determinación de diferencias entre semanas el test de Wilcoxon y para valorar la efectividad del tratamiento la prueba de Mann-Whitney. El nivel de rechazo de la hipótesis nula para todos los test estadísticos empleados se situó en $\alpha = 0.05$.

Resultados

Setenta pacientes con dispepsia no ulcerosa y EFP fueron incluidos en el estudio, de los que 68 lo completaron. Los dos casos restantes se perdieron durante el seguimiento. Los datos antropométricos y la sintomatología de los pacientes a su inclusión en el estudio se expresan en la Tabla 1, donde se aprecia que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento, excepto una mayor frecuencia de distensión abdominal en el grupo tratado con CTP + MC (Tabla 1).

En ambos grupos de tratamiento se produjo un aumento significativo ($p=0.0001$) en el número absoluto de deposiciones por semana, incremento que fue progresivo a lo largo de las 4 semanas de duración del estudio, aunque dicho efecto fue más sostenido e intenso para los pacientes en tratamiento con CTP + MC, tal y como se aprecia en la Figura 1. La mediana del número absoluto de deposiciones por semana a lo largo del estudio fue mayor para el grupo tratado con CTP + MC, aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Figuras 2 y 3).

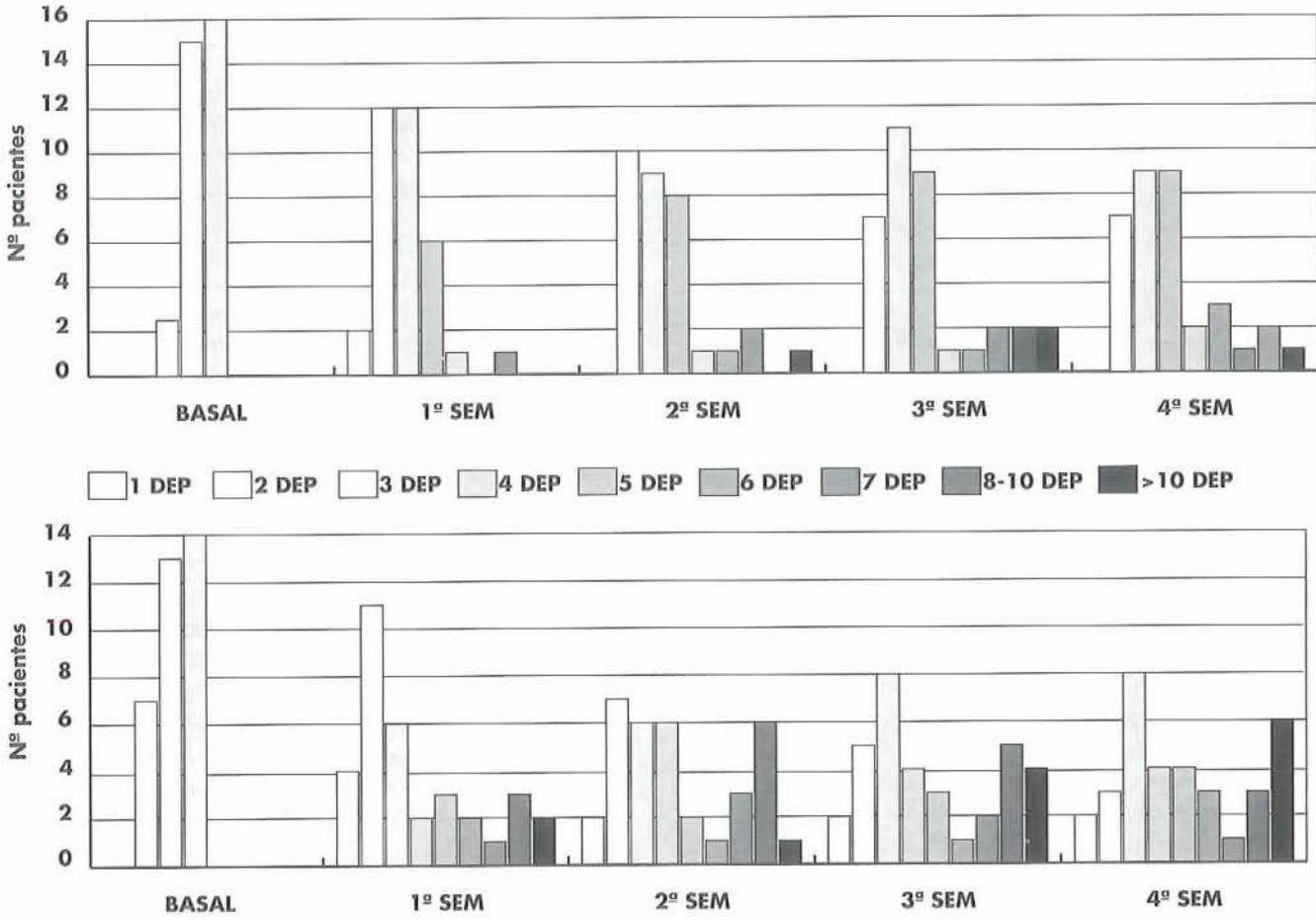
El análisis del incremento de deposiciones demostró que para cada uno de los grupos de tratamiento se produjeron incrementos estadísticamente significativos respecto al valor basal, para todas y cada una de las semanas de tratamiento ($p=0.0001$). Sin embargo, en el grupo tratado únicamente con CTP, no se producían incrementos intersemanales estadísticamente significativos ulteriores a la segunda semana de tratamiento, mientras que en el grupo tratado con CTP + MC los incrementos de rango significativo persistían hasta la tercera semana de tratamiento (Figura 2). En

Tabla 2

| EVOLUCION DE LA SINTOMATOLOGIA DE CORTEJO DE LA DISPEPSIA NO ULCEROSA EN LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO | | | | |
|--|--------------|------------|------------|-------|
| SINTOMA | Evolución | CTP | CTP+MC | p |
| PIROSIS | Desaparición | 11 (44%) | 14 (63.6%) | NS |
| | Mejoría | 12 (48%) | 7 (31.8%) | |
| DOLOR ABDOMINAL | Desaparición | 2 (10.5%) | 1 (4.8%) | 0.004 |
| | Mejoría | 6 (31.6%) | 17 (80.9%) | |
| FLATULENCIA | Desaparición | 1 (4.3%) | 7 (25%) | NS |
| | Mejoría | 14 (60.9%) | 14 (50%) | |
| NAUSEAS | Desaparición | 6 (50%) | 14 (100%) | 0.003 |
| | Mejoría | 5 (41.7%) | 0 (0%) | |
| DISTENSION ABDOMINAL | Desaparición | 1 (4.3%) | 2 (6.7%) | NS |
| | Mejoría | 13 (56.5%) | 18 (60%) | |
| ERUPTOS | Desaparición | 4 (36.4%) | 2 (25%) | NS |
| | Mejoría | 4 (36.4%) | 5 (62.5%) | |
| PLENITUD PRECOZ | Desaparición | 11 (57.9%) | 12 (54.5%) | NS |
| | Mejoría | 5 (26.3%) | 10 (45.5%) | |

CTP= Cinitaprida. CTP+MC= Cinitaprida con metilcelulosa. NS= no estadísticamente significativo. Los porcentajes se refieren a los pacientes con la sintomatología mencionada al inicio del estudio.

Figura 1



Efectos de la cinitrapida aislada o con metilcelulosa sobre el número de deposiciones en pacientes con dispepsia no ulcerosa y EFP, a lo largo de 4 semanas de tratamiento

el análisis intergrupos, se objetivó que CTP + MC produjo un aumento estadísticamente significativo en el incremento del número de deposiciones a la cuarta semana de tratamiento ($p = 0.03$) respecto al grupo tratado con CTP, con diferencias ya tendentes a la significación en las semanas segunda ($p = 0.09$) y tercera ($p = 0.07$) (Figura 3).

En ambos grupos de tratamiento, la sintomatología de cortejo asociada a la dispepsia no ulcerosa mejoró o desapareció en porcentajes variables dependiendo del síntoma estudiado y que oscilaron entre un 42.1% y un 96%, según los síntomas, para el grupo tratado con CTP y entre un 66.7% y un 100% en el tratado con CTP + MC (Tabla 2). La combinación CTP + MC se mostró significativamente más

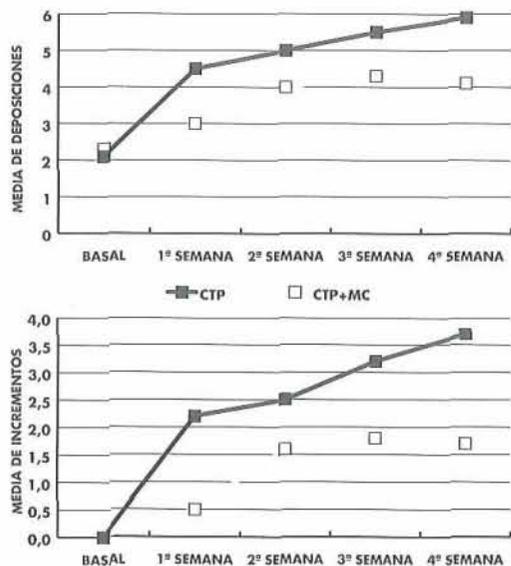
eficaz que la CTP aislada para eliminar o mejorar el dolor abdominal ($p = 0.004$) y las náuseas ($p = 0.003$), asociadas a dispepsia no ulcerosa con EFP.

Durante el periodo de tratamiento no se registró ningún efecto adverso ni abandonos terapéuticos. Únicamente se registraron dos casos en los que se produjo empeoramiento de la sintomatología dispeptica, uno de los casos tratado con CTP + MC y otro con CTP.

Discusión

En pacientes con dispepsia no ulcerosa la sintomatología clínica puede ser muy abigarrada y cambiante de un sujeto a otro. En algunos pacientes predominarán los síntomas referibles a tramos

Figura 2



Incremento en la medida de número de deposiciones en pacientes con dispepsia no ulcerosa con EFP tratados con cinitaprida (CTP) sola o asociada a melicelulosa (CTP + MC)

altos del tubo digestivo, mientras que en otros la clínica dominante corresponderá a tramos inferiores del tracto gastrointestinal, en forma de trastornos del ritmo deposicional, bien sea diarrea o estreñimiento funcional (1 y 2).

CTP ha demostrado una eficacia terapéutica en pacientes con síndrome dispéptico y retraso del vaciamiento gástrico objetivándose radiológicamente dicha mejoría de la función motora (12). También se ha demostrado eficaz para el tratamiento del reflujo gastroesofágico (11). En pacientes con dispepsia gastrointestinal, CTP actúa a modo de «regulador intestinal» en el sentido de que es capaz de normalizar el estreñimiento cuando éste es el síntoma dominante, así como es capaz de corregir la diarrea si es ésta la que preside la clínica (10). Esta versatilidad terapéutica se explica por la acción global que este fármaco posee sobre la motilidad gastrointestinal a todos los niveles del tracto digestivo. Ello es debido a que los receptores serotoninérgicos sobre los que actúa se hallan distribuidos a todo lo largo del mismo (5), lo cual constituye una característica diferencial con respecto a los procinéticos clásicos, puesto que éstos ejercen sólo su acción a nivel de los receptores dopaminérgicos, presentes únicamente en los tramos altos del tubo digestivo (4). Por ello, tal como se ha comprobado

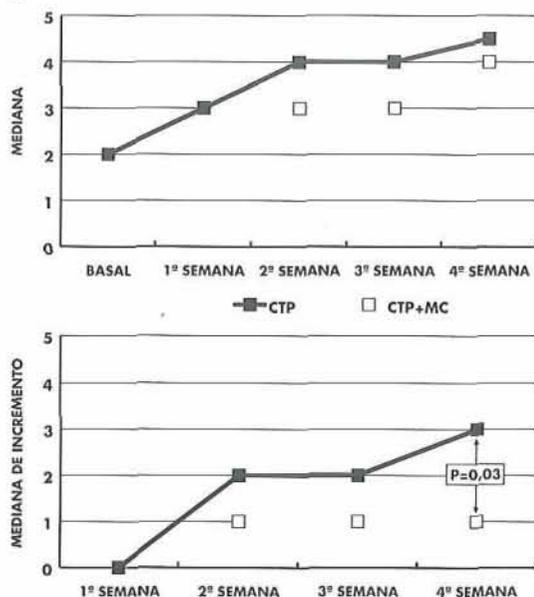
clínicamente, su eficacia en el tratamiento de los síntomas digestivos de tramo inferior es limitada y claramente inferior a la de CTP.

En estudios precedentes se ha evidenciado que CTP es capaz de mejorar de forma significativa la función gastrointestinal de pacientes con dispepsia no ulcerosa, tanto con respecto a placebo como con respecto a los procinéticos clásicos, con una menor tasa de incidencia de efectos secundarios (10 y 12).

El presente estudio demuestra que CTP es eficaz en la corrección del hábito intestinal y de los síntomas de cortejo en pacientes afectos de dispepsia no ulcerosa, en los que el estreñimiento constituye el síntoma dominante.

La adición de suplementos de fibra a la dieta habitual de pacientes con estreñimiento se ha demostrado eficaz para aumentar el volumen y la frecuencia de emisión de heces así como para disminuir la incidencia del dolor abdominal (13 y 14). Las sustancias formadoras de masa actúan en una doble vertiente, por un lado aumentan el volumen de las heces, lo cual conlleva una disminución de la actividad segmentaria colónica, una disminución de la presión intraluminal y un mayor grado de hidratación de las mismas y todo ello redundando en una mayor facilidad de evacuación del material fecal (13). Por otro lado, la fibra ejerce funciones metabólicas relacionadas con las sustancias que aparecen

Figura 3



Medianas de las deposiciones totales y de sus incrementos para los dos grupos de tratamiento

durante la fermentación bacteriana (13 y 15). La utilización de sustancias formadoras de masa en pacientes con dispepsia gastrointestinal con constipación predominante ha reflejado resultados controvertidos y así mientras que el salvado de trigo no es superior al placebo en estos pacientes, el plantago ovata sí ha demostrado eficacia (16 y 17). Además, algunos pacientes presentan empeoramiento de su sintomatología, especialmente aquejan flatulencia con la utilización del salvado de trigo (18). En nuestros pacientes, la adición de metilcelulosa al tratamiento con CTP comportó un efecto mayor y más sostenido en la regularización del hábito deposicional. Este efecto se acompañó también de un beneficio significativamente superior en la mejoría de algunos de los síntomas acompañantes, como náuseas y dolor abdominal, no evidenciándose un aumento de flatulencia entre los pacientes sometidos a tratamiento con metilcelulosa. Nuestro estudio demuestra que la combinación de CTP y MC se comporta de forma sinérgica en cuanto a la mejoría del

hábito intestinal de los pacientes y de algunos de los síntomas de cortejo acompañantes.

Resulta también trascendente señalar la ausencia de efectos secundarios en ambos grupos de tratamiento, lo cual se halla en perfecto acuerdo con estudios previos y es explicable por la mayor selectividad gastrointestinal de CTP. Como ya se ha reseñado, la adición de metilcelulosa al tratamiento con CTP no supuso un aumento significativo de los efectos secundarios.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que CTP es un tratamiento útil en pacientes con dispepsia no ulcerosa y EFP. La adición de metilcelulosa al tratamiento con CTP comporta una mejoría significativa del estreñimiento, de la presencia de dolor abdominal y de náuseas. Por ello, dicha asociación debe considerarse como el tratamiento de elección en estos pacientes con dispepsia no ulcerosa en los que predomine el EFP, el dolor abdominal y/o las náuseas, tanto por su demostrada eficacia como por la ausencia de efectos indeseables.

BIBLIOGRAFIA

1. Malagelada J.R. Trastornos de la motilidad gastroduodenal. En: Berenguer J. Gastroenterología y Hepatología. Barcelona: Ediciones Doyma, 1986: 249-256.

2. Bixquert M. Trastornos motores. En: Vilardell F., Rodés J., Malagelada J.R., Moreno E., Pajares J.M., Pérez Mota A., Puig La Calle J. eds. Enfermedades digestivas. Vol 1 (Parte general, esófago, estómago y duodeno). Madrid: Ediciones CEA-Grupo Jarpyo, 1990: 635-649.

3. Colin-Jones D.G., Bloom B., Bodemar G., Crean G., Freston J., Gugler R., Malagelada J.R., Nyren O., Petersen H., Peter D. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988; 1: 576-579.

4. Harrington R. A., Hamilton C. W., Brodgen R.N. Metoclopramide: an updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1983; 25: 451-494.

5. Mawe G. M., Branchek T. A., Gershon M.D. Peripheral neural serotonin receptors: identification and characterization with specific antagonists and agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 9799-9803.

6. Gidda J.S., Evans D.C. Prime P., Schenk K. Cohen M. L. Role of 5-HT₃ receptor antagonists in gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1988; 95: 867.

7. Fernández A. G., Roberts D. J. Cinitaprid. *Drugs Fut* 1991; 16:1-13.

8. Massingham R., Bou J., Roberts D. J. A comparison of the stimulatory effects of metoclopramide and cinitapride in the guinea-pig isolated ileum. *J Auton Pharmac* 1985; 5: 41-53.

9. Surós A., Adell F., De Novoa V. et al. Cinitaprida en el tratamiento del reflujo gastroesofágico: estudio comparativo con metoclopramida y placebo. *Rev Med Univ Navarra* 1992; 37: 18-23.

10. Monés J., Espinós J. C., Carrió I., Calabuig R., Vilardell F. Vaciado gástrico en esofagitis por reflujo. Efecto de la metoclopramida y de la cinitaprida. *Med Clín (Barc)* 1989; 92:331-335.

11. Ugena B., Camí J., Farré M., Badenas J.M., Segura J. Influence of cinitapride on prolactin secretion in female volunteers. Comunicación a la IV World Conference on Clinical Pharmacology & Therapeutics (IUPHAR). Mannheim-Heidelberg. 1989; abstract PP 09.07.

12. Gallego Santos J., Fombuena Filpo J., Martínez López J. Eficacia y tolerancia de cinitaprida en trastornos del tránsito gastrointestinal. *Rev Med Univ Navarra* 1991;36:124-130.

13. Reynolds J. C. Mechanisms and management of chronic constipation. En: Snape W. J., editor. Pathogenesis of functional bowel disease. Plenum Med Book Con, Nueva York, 1989; 199-225.

14. Burkitt D. Fiber as protective against gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 1984;19: 249-252.

15. Jenkins D. J., Jenkins A.L., Wolever T.M., Rao A.V., Thompson L.U. Fiber and starchy foods: gut functions and implications in disease. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 920-930.

16. Cook I. J., Irvine E. J., Campbell D. et al. Effects of dietary fiber on symptoms and rectosigmoid motility in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98:66-72.

17. Tomás-Ridocci M., Añón R., Mínguez M., Zaragoza A., Ballester J., Benages A. Eficacia del plantago ovata como regulador del tránsito intestinal. Estudio doble ciego comparativo frente a placebo. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 82: 17-22.

18. Moreno E., Ayuso p., Tomás-Ridocci M. et al. Efectos del salvado de trigo sobre la enfermedad diverticular del colon. *Gastroenterol Hepatol* 1985;8: 67-72.