

Cinitaprida en el tratamiento del reflujo gastroesofágico

Estudio comparativo con metoclopramida y placebo

A. Surós, F. Adell, V. De Novoa, J. Castellarnau, D. Diosdado, J. Carrasquer y J. Merelló.

*Servicio de Gastroenterología
Clínica Tres Torres y Clínica Quirúrgica
Barcelona*

RESUMEN Con objeto de evaluar la eficacia y tolerancia de cinitaprida, 239 pacientes con reflujo gastroesofágico (RGE) fueron incluidos de forma randomizada en un estudio doble ciego paralelo para recibir tratamiento con cinitaprida, metoclopramida o placebo.

Cinitaprida fue significativamente más eficaz que metoclopramida para curar o mejorar los vómitos de los pacientes con RGE a los 14 días de tratamiento ($p=0.031$) y para curar o mejorar la pesadez postprandial, pirosis, náuseas, regurgitación, dolor retroesternal y dolor epigástrico en estos pacientes, con resultados tendentes a la significación estadística. Cinitaprida consiguió la mejoría o desaparición de estos síntomas en un 73% a 91% de los pacientes. Los porcentajes de eficacia en el control de los síntomas de RGE, según los investigadores, fueron del 64.1% para cinitaprida, 52.7% para metoclopramida y 49.4% para placebo ($p=0.062$) y según los pacientes, 62.8% para cinitaprida, 55.4% para metoclopramida y 54.4% para placebo. El 58.2% de los pacientes tratados

con cinitaprida, el 62% de los tratados con metoclopramida y el 60% de los tratados con placebo presentaron algún efecto adverso sugerido, con diferencias estadísticamente significativas entre cinitaprida y metoclopramida para la aparición de más de 4 efectos adversos en el mismo paciente ($p=0.002$). Los porcentajes de tolerancia correcta, según los investigadores, fueron del 89.7% para cinitaprida, 82.9% para metoclopramida y 80% para placebo (cinitaprida vs. placebo, $p=0.088$) y según los pacientes, del 78.2% para cinitaprida, 79% para metoclopramida y 78.8% para placebo. Cuatro pacientes (5.8%) tratados con cinitaprida, 10 (14.5%) tratados con metoclopramida y 3 (3.7%) tratados con placebo abandonaron el tratamiento (metoclopramida vs. placebo, $p=0.03$).

Nuestro estudio demuestra que cinitaprida es más eficaz que metoclopramida para el tratamiento de pacientes con RGE que se presente con vómitos, pesadez postprandial, pirosis, náuseas, regurgitación, dolor retroesternal y dolor epigás-

trico como síntomas dominantes, que presenta un menor número de efectos adversos y que es mejor tolerada. Por ello, cinitaprida debe ser considerada como fármaco de primera elección en pacientes con RGE mediado patogénicamente por trastornos motores del tracto digestivo superior que se presenten con dichos síntomas.

INTRODUCCION. El reflujo gastroesofágico (RGE) definido como el paso del contenido gástrico hacia el esófago, en ausencia de síntomas o con traducción sintomática, es una enfermedad de patogenia multifactorial cuyo tratamiento debe individualizarse según el factor o factores principales responsables del mismo. Los factores involucrados en la aparición de RGE son la incompetencia de los mecanismos antirreflujo, fundamentalmente representados por la disfunción del esfínter esofágico para evacuar el material refluído, la concentración del material refluído, lesivo para la mucosa esofágica porque contiene concentraciones elevadas de hidrogeniones y pepsina, y finalmente, la resistencia de la mucosa esofágica (1).

El tratamiento del RGE clásicamente ha consistido en la combinación de medidas higiénico-dietéticas destinadas a aumentar la competencia de los mecanismos antirreflujo, tales como evitar alimentos que disminuyan el tono del EEI (comidas grasas, chocolate, alcohol, café), corrección del sobrepeso si éste existe y medidas posturales, elevar la cabecera de la cama unos 15-20 cm, evitar el decúbito hasta pasadas dos horas de la ingesta y evitar todas aquellas circunstancias que aumenten la presión intra-abdominal (p.e. flexión prolongada del tronco o ropas apretadas) (2). En casos con síntomas más intensos está indicado añadir a las medidas anteriores antagonistas H₂ que disminuyen la acidez y el volumen gástrico (3, 4). En pacientes con disminución del tono basal del EEI, con alteraciones del aclaramiento esofágico o enlentecimiento del vaciamiento gástrico está indicada la asociación de fármacos procinéticos (5).

El papel de los procinéticos antidopaminérgicos actuales, como estimulantes de la motilidad gastrointestinal, ha sido demostrado en múltiples ocasiones. Recientemente, ha aparecido una nueva generación de procinéticos cuyo mecanismo de acción es básicamente serotoninérgico. El primer fármaco de esta generación, cinitaprida (CTP), ha mostrado en estudios experimentales efecto procinético favorecedor de la evacuación gástrica (6). Asimismo, CTP aumenta el tono del esfínter gastroesofágico inferior. Estos hallazgos de experimentación animal han sido posteriormente corroborados en experimentación humana, donde CTP ha demostrado efecto proevacuador gástrico, tanto de líquidos (bario) como de sólidos (comida marcada con Tc⁹⁹), en pacientes con retraso del vaciado gástrico (7). Dicho efecto proevacuador gástrico es comparable al inducido por clebopride y significativamente superior al conseguido con placebo.

Los objetivos del presente ensayo clínico han sido evaluar la eficacia clínica y tolerancia de CTP frente a los anti-

dopaminérgicos clásicos, en el tratamiento del RGE sintomático.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio multicéntrico, de diseño doble ciego paralelo y de dos semanas de duración en pacientes controlados en régimen ambulatorio y diagnosticados clínicamente de RGE por la presencia de pirosis, regurgitación, dolor retroesternal, odinofagia, dolor epigástrico, disfagia y pesadez o plenitud postprandial. Dicha sintomatología, junto con los hábitos tóxicos de los pacientes, se evaluó al inicio del estudio con objeto de obtener grupos de tratamiento homogéneos. El protocolo fue aprobado por los comités éticos de los centros médicos y por las autoridades sanitarias según la legislación vigente (Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982).

La existencia de insuficiencia cardíaca, hepática o renal grave y la de enfermedades sistémicas susceptibles de expresión digestiva (como enfermedades autoinmunes, colagenosis, enfermedad de Crohn, enfermedades neurológicas y endocrinas) fue motivo de no inclusión en el estudio. También se excluyeron del estudio pacientes gestantes o que pudieran quedar embarazadas durante el mismo, madres lactantes, pacientes incapaces de otorgar su consentimiento o de expresar sus molestias gástricas, aquellos con un hábito tabáquico superior a 20 cigarrillos/día y/o con un hábito enólico importante, pacientes en los que la expresión clínica indujera la sospecha de alteración orgánica a nivel de la unión esófago-gástrica o de tracto digestivo superior y aquellos que precisaban tratamiento con psicofármacos, anticolinérgicos y/o antisecretorios.

Los pacientes fueron asignados, previa información de la naturale-

za del estudio y la obtención de su consentimiento, de forma aleatoria a tres grupos de tratamiento. Los del primer grupo recibieron CTP en comprimidos de 1 mg cada 8 horas, los del segundo metoclopramida (MTC) en comprimidos de 10 mg cada 8 horas y los del tercer grupo, placebo (PCB) un comprimido 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 a los 14 días de tratamiento. La duración del tratamiento fue de 14 días, no contemplándose la posibilidad de cambios de posología. El tratamiento podía interrumpirse por aparición de reacciones adversas importantes o por la aparición de patología sebreañada. Se toleró la toma de antiácidos en forma de tabletas de 100 mg de Al(OH)₃ y 400 mg de Mg(OH)₂, pero únicamente cuando los síntomas lo requerían y dejando constancia expresa de su utilización en los controles clínicos.

La tolerancia de los fármacos utilizados se valoró en una doble vertiente. Por un lado se registraron los posibles efectos secundarios relatados por los pacientes de forma espontánea y por otro, se valoró la tolerancia sugerida mediante interrogatorio dirigido al paciente sobre la aparición de síntomas propios del tratamiento con ortopramidas incluyendo somnolencia, excitabilidad, temblor, vértigo, cefalea, crisis disquinéticas, distonía neurovegetativa, insomnio, sequedad de boca, trastornos de la acomodación visual, trastor-

nos miccionales, tensión mamaria, galactorrea y frigidez o impotencia. Al finalizar el tratamiento, se valoró la eficacia y tolerancia de los fármacos utilizados mediante un juicio global por parte de los investigadores y de los pacientes.

El análisis estadístico se efectuó con el paquete estadístico SPSS/PC. Para el análisis de las variables cualitativas, se utilizó el test de ji-cuadrado, con la corrección de Yates cuando estaba indicada, y la probabilidad exacta de Fisher. Para el análisis de las variables cuantitativas, se utilizaron la homogeneidad de dos varianzas y el test de la t de Student independiente. El nivel de rechazo de la hipótesis nula para todos los tests estadísticos empleados se situó en $\alpha=0.05$, en estudio de dos colas.

Resultados

Doscientos treinta y nueve pacientes, con la sintomatología clínica previamente mencionada, fueron incluidos en el estudio. Los datos antropométricos de los pacientes se expresan en la tabla I, donde se aprecia que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento.

En el control de los síntomas de RGE, CTP se mostró más eficaz que MTC ($p= 0.013$) para lograr la desaparición de los vómitos (tabla II) y mostró unos mayores porcentajes de curación o mejoría de la pesadez postprandial, pirosis, náuseas, regurgitación, dolor retroesternal, dolor epigástrico y odinofagia, en todos los síntomas con resultados tendentes a la significación estadística (tabla II). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento con respecto al síntoma disfagia y a la necesidad de la toma adicional de antiácidos (tabla II).

En relación a la tolerancia espontánea, el único síntoma manifestado por los pacientes fue

intranquilidad, que presentó un paciente (1.3%) de los adscritos a CTP y dos (2.6%) de los adscritos a MTC ($p= NS$). Respecto a la tolerancia sugerida, considerada globalmente, un 60.5% de los pacientes tratados con CTP, un 62% con MTC y un 58.2% con PCB, presentaron algún síntoma de intolerancia ($p= NS$). En cuanto al número de efectos indeseados, existen diferencias estadísticamente significativas entre el número de pacientes con 4 ó más efectos adversos para los grupos de tratamiento con CTP y MTC ($p= 0.002$). Los pacientes tratados con CTP presentaron asimismo una menor incidencia de somnolencia ($p= 0.09$) y temblor ($p= 0.031$) que aquellos tratados con MTC. CTP fue también superior a PCB en cuanto a la aparición de cefalea ($p= 0.061$) e insomnio ($p= 0.069$), con tendencia a la significación estadística en ambos casos. Respecto a los efectos adversos individualizados, MTC y PCB no han mostrado una tolerancia superior a la de CTP para ninguno de ellos. No existieron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento con respecto a la intensidad y duración de los efectos secundarios.

Durante la realización del estudio se produjeron 17 abandonos (7.1%), 4(5%) en el grupo de pacientes tratados con CTP, 10 (12.6%) en el grupo de MTC y 3 (3.7%) en el grupo de PCB, con diferencias significativas entre MTC y PCB ($p= 0.03$).

Un 64.1% de los investigadores hallaron que CTP era eficaz para el control de la sintomatología previamente descrita, tras 14 días de tratamiento, frente a un 52.7% para MTC ($p= 0.062$) y a un 49.4% para PCB ($p= NS$) (figura 1). Los porcentajes de eficacia, según la valoración de los pacientes, fueron de un 62.8% para CTP, 55.4% para MTC y de un 54.4% para PCB, sin diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento (figura 1). De forma similar, los porcentajes de buena tolerancia según los investigadores fueron del 89.7% para CTP, 82.9% para MTC y 80% para PCB, con mejor tolerancia de CTP frente a PCB ($p= 0.08$) (figura 2). En la evaluación por parte de los pacientes, los porcentajes de tolerancia fueron del 82%, 79% y 78.8% para CTP, MTC y PCB respectivamente, sin diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento (figura 2).

TABLA 1. PARAMETROS ANTROPOMETRICOS DE LOS PACIENTES A SU INCLUSION EN EL ESTUDIO

Parámetro	CTP (n=79)	MTC (n=79)	PCB (n=81)	p
Edad (años)	41.8 ± 13.1	43.1 ± 14.0	43.1 ± 14.6	NS
Sexo				
Varones (%)	50 (63.3%)	38 (48.1%)	39 (48.1%)	NS
Mujeres (%)	29 (36.7%)	41 (51.9%)	42 (51.9%)	
Talla (cm.)	167.7 ± 7.6	166.1 ± 9.0	165.8 ± 8.4	NS
Peso (Kg.)	67.5 ± 11.4	67.1 ± 10.9	67.1 ± 12.2	NS

CTP = cinitaprida, MTC = metoclopramida, PCB = placebo
 Los datos cuantitativos se expresan como medida ± desviación estándar
 NS = No estadísticamente significativo

TABLA 2. EVOLUCION DE LOS SINTOMAS DE REFLUJO GASTROESOFAGICO TRAS 14 DIAS DE TRATAMIENTO

Síntoma	CTP	MTC	PCB
Vómitos^o, n^o	32	33	35
Curación	25 (78%)	19 (58%)	26 (74%)
Mejoría	3 (9.5%)	1 (3%)	4 (12%)
Pesadez postprandial[†], n^o	59	55	64
Curación	29 (49.5%)	18 (32.5%)	27 (42%)
Mejoría	22 (37%)	24 (44%)	22 (34.5%)
Pirois[‡], n^o	74	67	71
Curación	30 (40.5%)	25 (37%)	24 (34%)
Mejoría	35 (47%)	27 (40%)	31 (44%)
Naúseas[§], n^o	48	59	59
Curación	30 (62.5%)	31 (53%)	29 (49.5%)
Mejoría	11 (23%)	12 (20.5%)	14 (23.5%)
Regurgitación, n^o	64	61	56
Curación	37 (58%)	29 (47.5%)	26 (46%)
Mejorías	21 (33%)	22 (36%)	10 (18%)
Dolor retroesternal, n^o	42	45	48
Curación	28 (66.5%)	26 (58%)	29 (60.5%)
Mejoría	5 (12%)	7 (15.5%)	10 (21%)
Disfagia, n^o	19	19	18
Curación	12 (63%)	8 (42.5%)	12 (66.5%)
Mejoría	2 (10.5%)	1 (5%)	0 (0%)
Dolor epigaástrico^{**}, n^o	52	56	60
Curación	27 (52%)	28 (50.5%)	31 (51.5%)
Mejoría	15 (29%)	9 (16%)	17 (28.5%)
Odinofagia^{††}, n^o	26	29	26
Curación	17 (65.5%)	14 (48.3%)	15 (58%)
Mejoría	2 (7.5%)	0 (0%)	2 (7.5%)
Toma de antiácidos, n^o	61	62	59
Eliminación	17 (28%)	21 (34%)	15 (25.5%)
Disminución	28 (46%)	21 (34%)	29 (49%)

CTP = cinitaprida, MTC = metoclopramida, PCB = placebo
^o = CTP vs. MTC, p = 0.013 y PCB vs. MTC, p = 0.019
[†] = CTP vs. MTC, p = 0.075 y PCB vs. MTC, p = 0.042
[‡] = CTP vs. PCB, p = 0.098, CTP vs. MTC, p = 0.088 y MTC vs. PCB, p = 0.091
[§] = PCB vs. MTC, p = 0.059; || = CTP vs. PCB, p = 0.077
^{||} = CTP vs. MTC, p = 0.066
^{**} = CTP vs. MTC, p = 0.085 y PCB vs. MTC, p = 0.090
^{††} = CTP vs. PCB, p = 0.060

el RGE se han descrito diversos trastornos motores tales como disminución de la presión del esfínter esofágico inferior, prolongación del aclaramiento esofágico y enlentecimiento del vaciamiento gástrico, factores todos ellos que favorecen no sólo el paso de contenido ácido gástrico hacia el esófago inferior sino también de mayores volúmenes y además su permanencia durante períodos prolongados a nivel esofágico (1, 6). Todos estos factores incrementan el potencial lesivo del material gástrico refluído.

En pacientes afectos de RGE en los que los trastornos motores de la unión esofagogástrica sean el factor etiopatogénico primordial, está indicado el tratamiento con fármacos procinéticos capaces de corregir dichos trastornos, bien sea de forma aislada o en combinación con otras opciones terapéuticas (5). Los primeros fármacos procinéticos empleados, tales como metoclopramida, domperidona y clebopride, efectúan su acción estimuladora de la motilidad gastrointestinal a través del bloqueo de los receptores dopaminérgicos de las neuronas del plexo mientérico. Sin embargo, desde ya hace algún tiempo se ha reconocido la implicación de la serotonina en el funcionalismo de la innervación autonómica gastrointestinal, especialmente del sistema parasimpático (8). A través de mecanismos serotoninérgicos se estimula de forma indirecta la musculatura lisa, actuando la serotonina como un neurotransmisor que estimula receptores neuronales, lo cual a su vez causa liberación de acetilcolina que actuará sobre los receptores muscarínicos. Asimismo, se ha reconocido la presencia de receptores serotoninérgicos a nivel de la musculatura lisa gastrointestinal y especialmente receptores 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄ cuya estimulación comporta su

Discusión

En la patología del RGE se han implicado diversos factores, cada uno de los cuales requiere un enfoque terapéutico específico. Entre ellos, los trastornos motores

del tracto digestivo superior desempeñan un papel crítico puesto que permiten la acción agresiva del contenido gástrico, tanto ácida como alcalina, sobre el tramo inferior del esófago. En

contracción (8). Muchas ortoprimidas poseen actividad sobre los receptores serotoninérgicos, aunque con diferentes grados de intensidad.

CTP es un fármaco procinético sin apenas acción sobre los receptores dopaminérgicos y en cambio con una acción bloqueante muy selectiva sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT₁ y 5-HT₂, tanto periféricos como centrales (9). Por ello, CTP reúne dos ventajas teóricas. Por un lado, posee una potente acción sobre la motilidad gastrointestinal a todos los niveles del tracto digestivo, dado que los receptores serotoninérgicos se hallan distribuidos a lo largo de todo el tubo digestivo mientras que los dopaminérgicos se hallan únicamente en los tramos altos del mismo. Por otro lado, posee un menor efecto sobre los receptores serotoninérgicos no directamente implicados en la motilidad gastrointestinal.

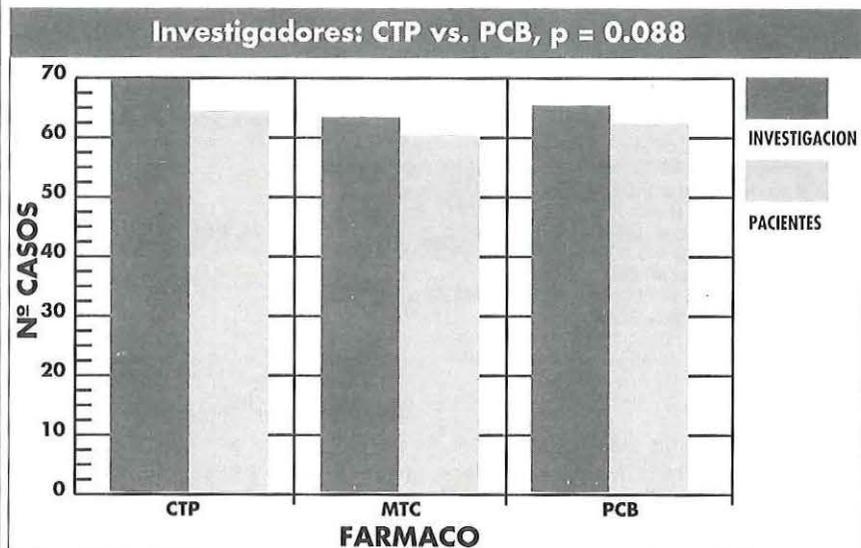
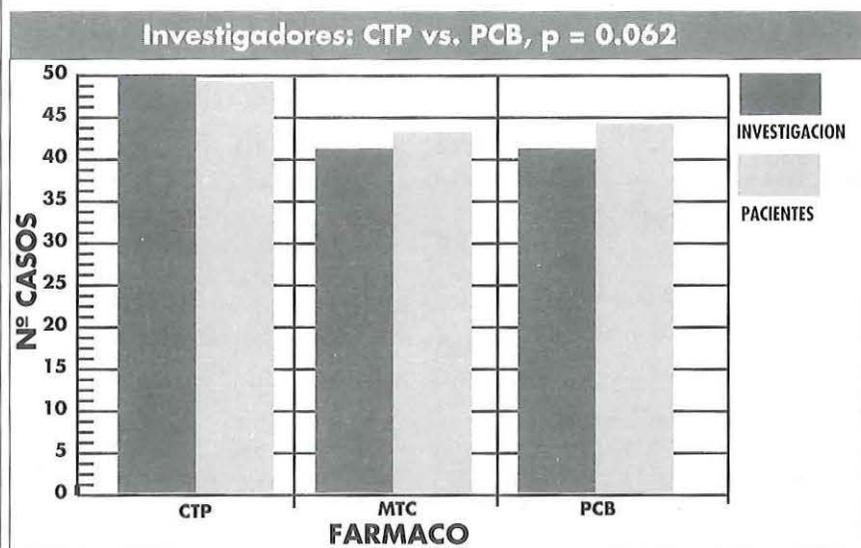
Las propiedades farmacológicas de CTP, tales como su selectividad intestinal, que no poseen los antidopaminérgicos clásicos, se han constatado en estudios experimentales, tanto animales como humanos en los que CTP ha demostrado una potencia procinética de 6 a 11 veces superior a la de MTC (10) y 2 veces superior si se evalúa la facilitación del vaciamiento gástrico, con una menor frecuencia de efectos adversos neurológicos y neuroendocrinológicos. Además, CTP ha demostrado experimentalmente actividad bloqueante del estrés emocional en diversos ensayos con animales.

En estudios clínicos se ha comprobado también la utilidad potencial de CTP en el tratamiento del RGE. Se ha constatado que aumenta de forma significativa el tono del EEI a los 30 minutos de su administración, que en pacientes con RGE, es capaz de disminuir de forma significativa el

tiempo durante el que el pH esofágico se sitúa en valores inferiores a 4 y que facilita la evacuación gástrica de sólidos en voluntarios sanos tratados previamente con levodopa. Además, sus efectos sedantes aparecen a dosis cinco veces superiores a las eficaces como facilitador de la evacuación gástrica, contrariamente a lo que sucede con MTC y también al contrario que ésta y sulpiride, no aumenta los niveles circulantes de prolactina (11) en

voluntarios sanos todo lo cual proporciona un margen terapéutico mucho mayor que el obtenido con la utilización de los antidopaminérgicos clásicos.

Todas estas evidencias experimentales y clínicas componen un perfil óptimo para su utilización en el tratamiento del RGE cuyos factores patogénicos primarios sean trastornos motores del tracto digestivo superior. En nuestro estudio, la superior actividad procinética de CTP permite explicar los mejores



porcentajes de curación o mejoría de los vómitos, pesadez postprandial, pirosis, náuseas, regurgitación, dolor retroesternal, dolor epigástrico y odinofagia, que oscilan entre el 73% y el 91% de los pacientes, obtenidos en el grupo de pacientes tratados con CTP. Dichos porcentajes presentan diferencias significativas o con tendencia a la significación estadística comparados con los obtenidos con MTC. Como era esperable, CTP obtiene resultados superponibles a MTC en el control del síntoma disfagia y en la necesidad de toma adicional de antiácidos. Estos resultados son corroborados por la evaluación de la eficacia del tratamiento, en la que los investigadores hallan que CTP es superior al PCB (64.1% vs 49.4%), al contrario de lo que sucede con MTC.

Por otra parte, la mayor selectividad gastrointestinal de CTP permite explicar la menor incidencia de efectos adversos sugeridos comparada con MTC (58.2% vs. 62%), aunque no se establecen diferencias significativas entre ambos fármacos. No obstante, la aparición de síntomas extrapiramidales como el temblor es significativamente menos frecuente con CTP que con MTC y también el número de efectos indeseados por paciente, de tal forma que los pacientes tratados con MTC presentaron de forma significativamente más frecuente, más de 4 efectos adversos (figura 1). La mayor eficacia junto con la mejor tolerancia de CTP con respecto a MTC incide también en una menor tasa de abandonos en los pacientes tratados con CTP (5.8% vs. 14.5%) y aunque no exis-

ten diferencias significativas entre ambos grupos, éstas se establecen entre los grupos en tratamiento con MTC y PCB, pero no entre CTP y PCB. De forma similar, en la evaluación de la tolerancia de la medicación, CTP es mejor tolerada que el PCB (89.7% vs. 80%), mientras que no existen diferencias entre MTC y PCB.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que CTP, como representante de la nueva generación de fármacos procinéticos cuya acción es mediada a través de la serotonina, presenta indudables ventajas terapéuticas sobre los antidopaminérgicos clásicos, lo cual supone una nueva y más eficaz aproximación al tratamiento del RGE cuando su etiopatogenia es mediada por trastornos motores del tracto digestivo superior.

BIBLIOGRAFIA

1. Behar J. El reflujo gastroesofágico y sus complicaciones con un análisis crítico del tratamiento. En: Cohen S., Soloway RD, eds. Enfermedades del esófago. Madrid: Editorial SANED, 1984: 203-223.
2. Spiro HM. Enfermedades del esófago. Consideraciones generales. En: Spiro HM, ed. Gastroenterología Clínica. 3ª ed. México, DF: Editorial Interamericana, 1986: 11-42.
3. Ponce J, Hinojosa J. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Hernia hiatal. En: Berenguer J., ed. Gastroenterología y Hepatología. Barcelona: Ediciones DOYMA, 1986: 210-224.
4. Goyal RK. Diseases of the esophagus. En: Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E., Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD, eds. Harrison's - Principles of Internal Medicine. 10ª ed. Nueva York: McGraw-Hill Book Company, 1983: 1689-1697.
5. Vantropfen GR, Hellemans J. Motilidad esofágica. En: Sircus W, Smith AN, eds. Fundamentos científicos de gastroenterología. Barcelona: Editorial Salvat, 1983: 241-267.
6. Puig J, Fernández AG, Berga P, Gristwood RW. Effects of cinitapride in the isolated rat esophagus and dog L.E.S. pressure *in*

in vivo. Abstracts and papers of the Meeting of the American Motility Society. Newport, Rhode Island 1990: 1211.

7. Monés J, Espinós JC, Carrió I, Calabuig R, Vilardell F. Vaciado gástrico en esofagitis por reflujo. Efecto de la metoclopramida y de la cinitaprida. Med Clí (Barc) 1989;93: 331-335.

8. Fernández AG, Massingham R. Peripheral receptor populations involved in the regulation of gastrointestinal motility and the pharmacological actions of metoclopramide-like drugs. Life Sciences 1985; 36: 1-14.

9. Lluquia J, Bou J, Fernández AG, Berga P. Mediación del sistema serotoninérgico en la actividad farmacológica de cinitapride. Comunicación a la XIV Reunión de la Sociedad Española de Farmacología. Badajoz, 1989; 6: Abstract nº 3, p. 255.

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

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