

# Eficacia y tolerancia de cinitaprida en trastornos del tránsito gastrointestinal

J. Gallego Santos\*, J. Fombuena Filpo\* y J. Martínez López\*\*

Servicio de Medicina Interna. Hospital Miraflores. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla

\* Médico colaborado. \*\* Jefe de servicio

**RESUMEN:** Con objeto de evaluar la eficacia y tolerancia de cinitaprida, 103 pacientes con trastornos del tránsito gastrointestinal 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 normalizar el número de deposiciones de los pacientes constipados a los 7 y 14 días de tratamiento ( $p = 0,036$  y  $p = 0,008$ ) y significativamente más eficaz que el placebo para normalizar la consistencia de las deposiciones compactas a los 7 y 14 días de tratamiento ( $p = 0,006$  y  $p = 0,051$ ). Cinitaprida se mostró también significativamente más eficaz que metoclopramida para curar o mejorar la distensión epigástrica postprandial ( $p = 0,031$ ), la plenitud epigástrica postprandial ( $p = 0,037$ ) y el dolor abdominal ( $p = 0,002$ ) a los 7 y 14 días de tratamiento. Cinitaprida consiguió la mejoría o desaparición de los síntomas dispépticos en un 56% a 82% de los pacientes. Los porcentajes de eficacia en el control de los trastornos del tránsito gastrointestinal, según los investigadores, fueron del 64% para cinitaprida, 28% para metoclopramida ( $p = 0,004$ ) y 39% para placebo ( $p = 0,031$ ) y según los pacientes, 55% para cinitaprida, 25% para metoclopramida ( $p = 0,014$ ) y 39% para placebo. El 44% de los pacientes tratados con cinitaprida, el 51% de los tratados con metoclopramida y el 26% de los tratados con placebo presentaron algún efecto adverso sugerido, con diferencias estadísticamente significativas entre metoclopramida y placebo ( $p = 0,031$ ). Los porcentajes de tolerancia, según los investigadores, fueron del 82% para cinitaprida, 64% para metoclopramida y 94% para placebo (placebo vs. metoclopramida,  $p = 0,01$ ) y según los pacientes, del 72% para cinitaprida, 51% para metoclopramida y 89% para placebo (placebo vs. metoclopramida,  $p = 0,01$ ).

Nuestro estudio demuestra que cinitaprida es más eficaz que metoclopramida para el tratamiento de pacientes con trastornos del tránsito gastrointestinal que se presenten con constipación, distensión o plenitud epigástrica postprandial y dolor abdominal 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 trastornos del tránsito gastrointestinal que se presenten con dichos síntomas.

**SUMMARY:** In order to evaluate the efficacy and tolerance of cinitapride, 103 patients with gastrointestinal disorders were admitted to a randomized, parallel, doubleblind trial for treatment with cinitapride, metoclopramide or placebo.

Cinitapride was significantly more effective than metoclopramide in restoring normal defecation rates in constipated patients after 7 and 14 days of treatment ( $p = 0.036$  and  $p = 0.008$ ) and significantly more effective than placebo in restoring normal consistency of compact stools after 7 and 14 days of treatment ( $p = 0.006$  and  $p = 0.051$ ). Cinitapride also proved to be significantly more effective than metoclopramide in curing or improving post-prandial epigastric distention ( $p = 0.031$ ), post-prandial epigastric fullness ( $p = 0.037$ ) and abdominal pain ( $p = 0.002$ ) after 7 and 14 days of treatment. After treatment with cinitapride, dyspeptic symptoms disappeared or improved in 56-82% of patients. The efficacy rates in controlling gastrointestinal transit disorders, according to the investigators, were 64% for cinitapride, 28% for metoclopramide ( $p = 0.004$ ) and 39% for placebo ( $p = 0.031$ ) and, according to the patients, 55% for cinitapride, 25% for metoclopramide ( $p = 0.014$ ) and 39% for placebo, 44% of the patients treated with cinitapride, 51% of the patients treated with metoclopramide and 26% of the patients treated with placebo reported and adverse reaction, with statistically significant differences between metoclopramide and placebo ( $p = 0.031$ ). The tolerance rates, according to the investigators, were 82% for cinitapride, 64% for metoclopramide and 94% for placebo (placebo vs. metoclopramide,  $p = 0.001$ ) and, according to the patients, 72% for cinitapride, 51% for metoclopramide and 89% for placebo (placebo vs. metoclopramide,  $p = 0.001$ ).

## Evolución de la distensión y plenitud epigástricas postprandiales y del dolor abdominal a los 7 y 14 días de tratamiento

*Our study shows that cinitapride is more effective than metoclopramide for treating patients presenting with gastrointestinal transit disorders, with constipation, post-prandial epigastric distention or fullness and abdominal pain as primary symptoms, causes a lower number of adverse reactions and is better tolerated. Therefore, cinitapride should be considered as a first-choice drug in patients with gastrointestinal transit disorders presenting with these symptoms.*

### Introducción

El papel de los procinéticos antidopaminérgicos actuales como estimulantes de la motilidad gastrointestinal ha sido demostrado en múltiples ocasiones. Últimamente 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 un efecto procinético favorecedor de la evacuación gástrica con una actividad especialmente selectiva a nivel intestinal, cuya potencia es de 6 a 11 veces mayor que la de los antidopaminérgicos clásicos (1). 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 su efecto proevacuador, tanto de líquidos (bario) como de sólidos (comida marcada con Tc99), en pacientes con retraso del vaciado gástrico. Dicho efecto proevacuador gástrico era comparable al inducido por clebopride y significativamente superior al conseguido con placebo.

Por otra parte, la acción de CTP sobre el SNC de voluntarios humanos ha evidenciado que dosis entre 0,3 y 3 mg no producen efecto sedante y que éste no aparece hasta que la dosis alcanza 9 mg, momento en que los voluntarios muestran disminución de su capacidad para la realización de algunos test (D2 Cancellation test y Multiple Reaction Time). Además, la administración de CTP a mujeres sanas no incrementa de forma significativa los niveles de prolactina circulante, mientras que la administración de MTC o de sulpiride causa una elevación significativa de prolactinemia a los 60 y 120 minutos de la administración del fármaco (2).

Las especiales características farmacológicas de CTP y su efecto procinético basado en mecanismos serotoninérgicos (3), abren nuevas posibilidades para el tratamiento de los trastornos dispépticos puesto que su mecanismo de acción a través de la serotonina le confiere una actividad global en todo el tracto gastrointestinal con especial énfasis en el intestino, tal y como se ha evidenciado en los estudios experimentales.

Los objetivos del presente ensayo clínico han sido evaluar la eficacia y tolerancia de CTP frente a los antidopaminérgicos clásicos, en el tratamiento de los trastornos funcionales del tránsito gastrointestinal cuya expresión clínica predominante era diarrea o estreñimiento.

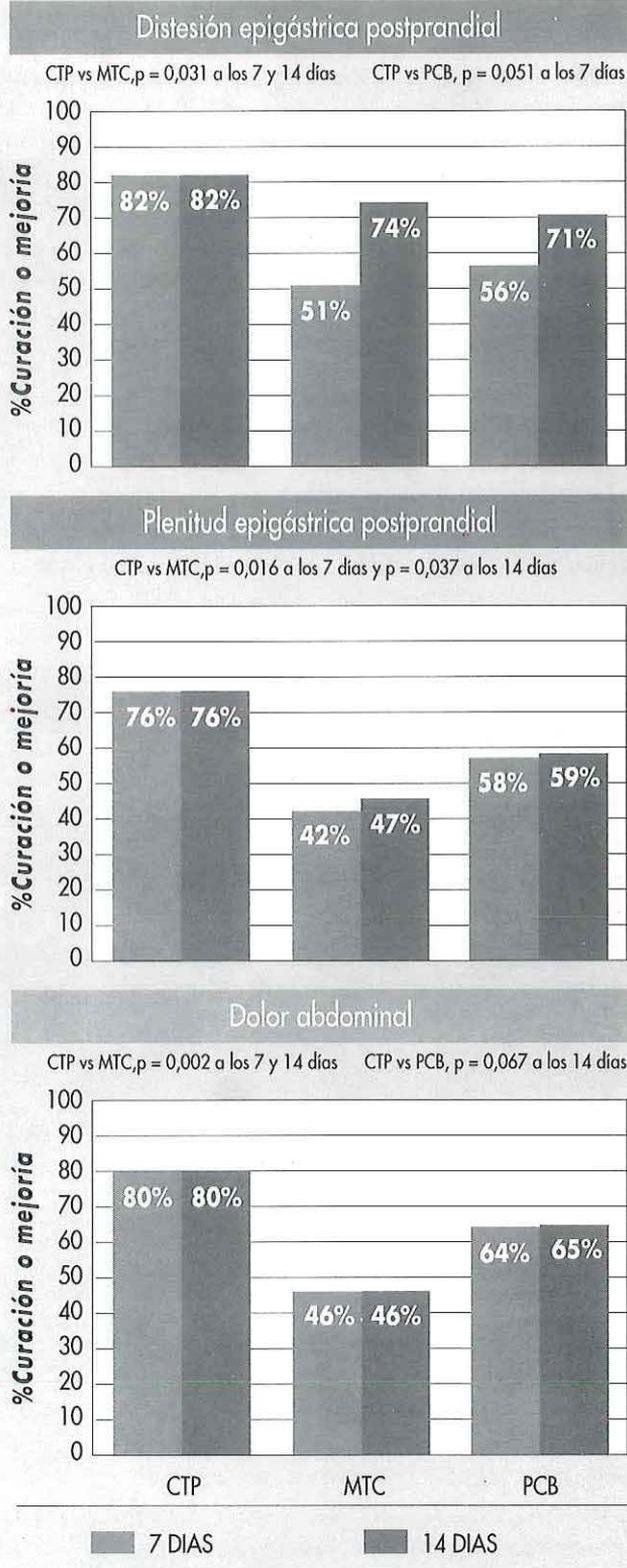


Figura 1.

**Pacientes y métodos**

Se realizó un estudio multicéntrico, de diseño doble ciego paralelo y de dos semanas de duración en pacientes con trastornos de la evacuación gástrica y del hábito intestinal, cuyas manifestaciones predominantes eran estreñimiento (< una deposición al día) o diarrea (> dos deposiciones al día). 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 sintomatología de cortejo evaluada fue: digestión lenta o pesada, distensión epigástrica, plenitud epigástrica postprandial, saciedad precoz y dolor abdominal, todos ellos valorados en una escala que oscilaba entre leve, moderado e intenso. Dicha sintomatología, junto con los hábitos tóxicos de los pacientes, se evaluó al inicio del estudio con objeto de obtener grupos de tratamiento homogéneos.

Los pacientes fueron asignados, previa información de la naturaleza 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 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 7 y 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, 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 en una doble vertiente. Por un lado se registra-

Tabla 1.

**PARAMETROS ANTROPOMÉTRICOS, HABITOS TOXICOS Y HABITO INTESTINAL DE LOS PACIENTES A SU INCLUSION EN EL ESTUDIO**

	CTP (n=34)	MTC (n=31)	PCB (n=38)	p
<b>Edad (años)</b>	40,6±10,5	36,8±13,6	38,0±13,8	NS
<b>Sexo</b>				
Varones (%)	17 (50%)	17 (55%)	18 (47%)	
Hembras (%)	17 (50%)	14 (45%)	20 (53%)	NS
<b>Datos antropométricos</b>				
Peso (kg)	66,9±12,1	64,0±11,5	62,2±13,6	NS
Talla (cm)	166,1±9,03	164,7±10,3	164,5±9,4	NS
<b>Hábitos tóxicos</b>				
Ingesta de alcohol	12 (35%)	13 (42%)	15 (40%)	NS
Tabaquismo	20 (59%)	16 (52%)	22 (58%)	NS
<b>Nº de deposiciones</b>				
< 1 deposición/día	21 (62%)	16 (52%)	22 (58%)	
1-2 deposiciones/día	7 (21%)	8 (26%)	6 (16%)	NS
> 3 deposiciones/día	6 (18%)	7 (23%)	10 (26%)	
<b>Consistencia de las deposiciones</b>				
Líquidas	5 (15%)	5 (16%)	7 (18%)	
Pastosas	7 (21%)	8 (26%)	5 (13%)	NS
Duras	22 (65%)	18 (58%)	26 (68%)	

CTP= Cinitaprida. MTC= Metoclopramida. PCB= Placebo. NS= No estadísticamente significativo. Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar.

Tabla 2.

## SINTOMAS DIGESTIVOS DE LOS PACIENTES A SU INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

	CTP (n=34)	MTC (n=31)	PCB (n=38)	p
<b>Digestión lenta o pesada</b>				
Intensa	6 (18%)	10 (32%)	7 (18%)	NS
Moderada	16 (47%)	9 (29%)	20 (53%)	
Leve	4 (12%)	7 (23%)	9 (24%)	
Ausente	8 (24%)	5 (16%)	2 (5%)	
<b>Distensión epigástrica postprandial</b>				
Intensa	5 (15%)	5 (15%)	4 (11%)	NS
Moderada	17 (50%)	10 (32%)	15 (40%)	
Leve	1 (3%)	6 (19%)	9 (24%)	
Ausente	11 (32%)	10 (32%)	10 (26%)	
<b>Plenitud epigástrica postprandial</b>				
Intensa	6 (18%)	6 (19%)	6 (16%)	NS
Moderada	16 (47%)	8 (26%)	16 (42%)	
Leve	4 (12%)	8 (26%)	10 (26%)	
Ausente	8 (24%)	9 (29%)	6 (16%)	
<b>Saciedad precoz</b>				
Intensa	2 (6%)	2 (7%)	5 (13%)	NS
Moderada	14 (41%)	7 (27%)	8 (21%)	
Leve	7 (21%)	7 (23%)	9 (24%)	
Ausente	11 (32%)	15 (48%)	16 (42%)	
<b>Dolor abdominal</b>				
Intensa	1 (3%)	3 (10%)	4 (11%)	NS
Moderada	11 (32%)	8 (26%)	10 (26%)	
Leve	9 (27%)	7 (23%)	9 (24%)	
Ausente	13 (38%)	13 (42%)	15 (40%)	

on los posibles efectos secundarios relacionados 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 ortoprámidas, incluyendo somnolencia, excitabilidad, temblor, vértigo, cefalea, crisis disquinéticas, distonía neurovegetativa, insomnio, sequedad de boca, trastornos de la acomodación visual, trastornos miccionales, tensión mamaria, galactorrea y frigidez o impotencia (4). 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 bondad de ajuste a una distribución normal de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis de los tratamientos intragrupos, se utilizó el test de la t de Student pareada y

para el de los tratamientos intregupos el análisis de varianza y el test de la t de Student. El nivel de rechazo de la hipótesis nula para todos los test estadísticos empleados se situó en  $\alpha = 0,05$  en estudio de dos colas.

### Resultados

Ciento tres pacientes, con la sintomatología clínica previamente mencionada, fueron incluidos en el estudio. Los datos antropométricos, hábitos tóxicos y sintomatología de los pacientes a su inclusión en el estudio se expresan en las tablas I y II, donde se aprecia que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de tratamiento.

CTP se mostró eficaz para normalizar el número de deposiciones de los pacientes constipados con diferencias estadísticamente significativas respecto a MTC (tabla III). También se mostró eficaz para normalizarlo en el 100% de pacientes con diarrea, aunque no existían diferencias significativas frente a MTC y PCB (tabla III). Además, en los pacientes con número normal de deposiciones, CTP no lo modificó a los 7 y 14 días de tratamiento (tabla III).

Respecto a la consistencia de las deposiciones (tabla III), CTP la normalizó en pacientes con heces compactas con diferencias significativas al comparar con PCB a los 7 días y con tendencia a la significación ( $p=0,051$ ), a los 14 días de tratamiento. En pacientes con heces líquidas, CTP no fue superior al PCB, mientras que MTC fue superior al PCB a los 7 días de tratamiento. Sin embargo, dicha mejoría no se mantuvo hasta la finalización del mismo (tabla III). En pacientes con heces de consistencia normal, no se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento.

En cuanto a la evaluación de los síntomas dispépticos (figura 1), CTP se mostró eficaz para curar o mejorar la distensión epigástrica postprandial, la sensación de plenitud epigástrica postprandial y el dolor abdominal, con diferencias estadísticamente significativas respecto a MTC y PCB (figura 1). Para la digestión lenta o pesada y para la saciedad precoz no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento, aunque CTP cura o mejora a un 65% y a un 47% de los pacientes con digestión lenta y con saciedad precoz, respectivamente.

Durante el periodo de tratamiento no se registró ningún efecto adverso espontáneo con ninguno de los tres fármacos utilizados. La frecuencia de aparición de efectos adversos sugeridos se refleja en la figura 2. Quince pacientes (44%) tratados con CTP, 16 (51%) tratados con MTC y 10 (26%)

tratados con PCB presentaron alguno de los efectos adversos sugeridos (figura 2), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre MTC y PCB ( $p=0,031$ ), pero no entre CTP y PCB, ni entre CTP y MTC.

El 9% de los pacientes tratados con MTC abandonaron el tratamiento. En tres de los casos el abandono fue motivado por intolerancia (un caso de somnolencia intensa, un caso de excitación y somnolencia intensas y uno de excitación y temblor intensos) y en el cuarto por ineffectividad del fármaco en el tratamiento del dolor abdominal.

Un 64% de los investigadores hallaron que CTP era eficaz para el control de la sintomatología previamente descrita, tras 14 días de tratamiento frente a un 28% para MTC ( $p=0,004$ ) y a un 39% para PCB ( $p=0,031$ ) (figura 3). Los porcentajes de eficacia, según la valoración de los pacientes, fueron un 55% para CTP, 25% para MTC y de un 39% para PCB, siendo CTP significativamente más eficaz que MTC ( $p=0,014$ ) (figura 3). De forma similar, los porcentajes de buena tolerancia según los investigadores fueron del 82% para CTP, 64% para MTC y 94% para PCB, con una tolerancia significativamente mejor del PCB frente a MTC ( $p=0,001$ ), pero no frente a CTP (figura 4). En la evaluación por parte de los pacientes, los porcentajes de tolerancia correcta fueron del 72%, 51% y 89% para CTP, MTC y PCB, respectivamente. Existía una tolerancia significativamente mejor del PCB frente a MTC ( $p=0,001$ ) pero no frente a CTP (figura 4).

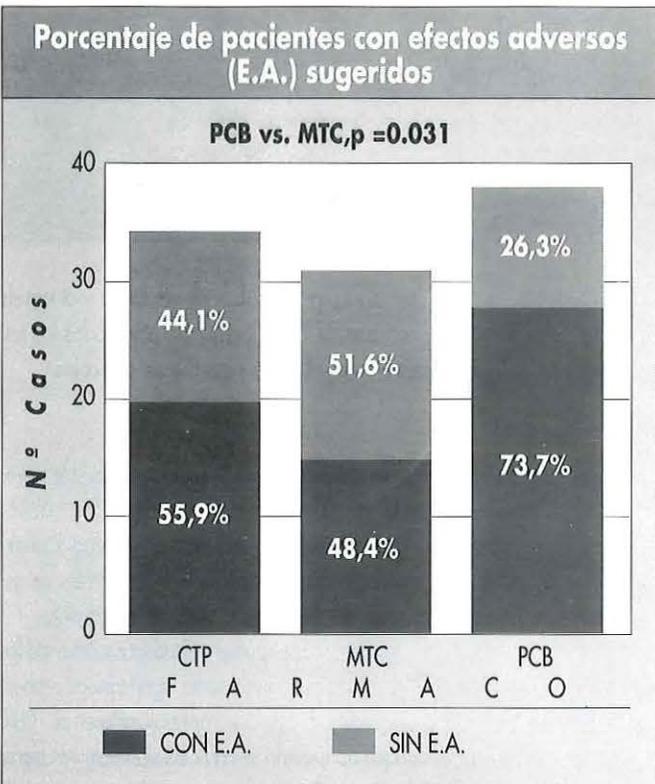


Figura 2.

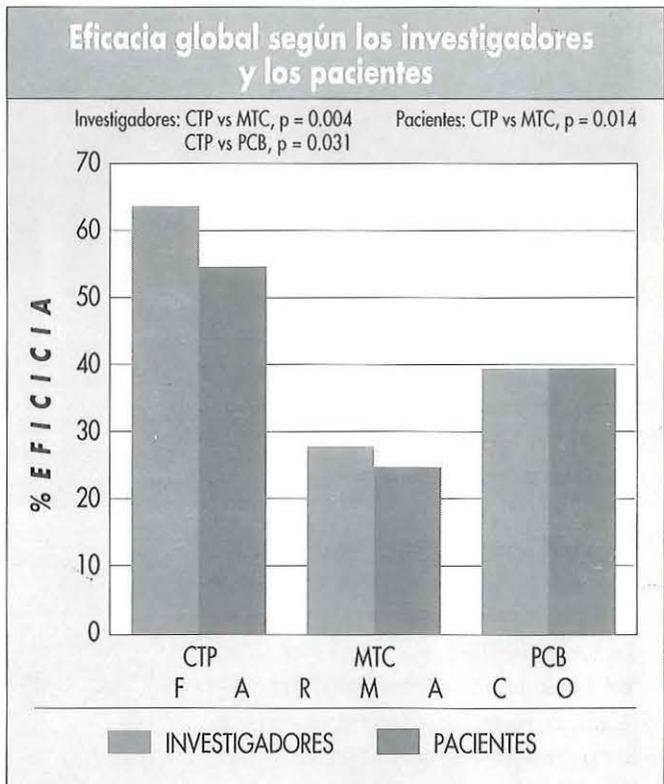


Figura 3.

Tabla 3.

## EVOLUCION DEL HABITO INTESTINAL A LOS 7 Y 14 DIAS DE TRATAMIENTO

Parámetro	CTP		MTC		PCB	
	7	14	7	14	7	14
<b>Normalización nº deposiciones</b>						
Pacientes constipados*	15/21 (71%)	16/21 (76%)	5/14 (35%)	4/13 (30%)	12/22 (54%)	11/22 (50%)
Pacientes diarreicos	1/6 (16%)	6/6 (100%)	4/7 (57%)	3/7 (42%)	2/10 (20%)	7/10 (70%)
Con evacuación normal	7/7 (100%)	7/7 (100%)	6/8 (75%)	7/8 (87%)	4/6 (66%)	6/6 (110%)
<b>Normalización consistencia de las deposiciones</b>						
Deposiciones compactas**	9/22 (40%)	12/22 (45%)	4/16 (25%)	5/15 (53%)	2/26 (7%)	7/26 (26%)
Deposiciones líquidas***	1/5 (20%)	2/5 (40%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)	0/7 (0%)	3/7 (42%)
Deposiciones normales	4/7 (57%)	5/7 (71%)	5/8 (62%)	3/8 (37%)	3/5 (60%)	3/5 (60%)

CTP= Cinitaprida. MTC= Metoclopramida. PCB= Placebo.

\*= CTP vs MTC.  $p=0,036$  a los 7 días y  $p=0,008$  a los 14 días. \*\*= CTP vs PCB,  $p=0,006$  a los 7 días y  $p=0,051$  a los 14 días. \*\*\*= MTC vs PCB,  $p=0,045$  a los 7 días y  $p=NS$  a los 14 días.

## Discusión

La patología funcional gastrointestinal supone a menudo un reto clínico y terapéutico por la inespecificidad de la presentación clínica, por la aún incompleta comprensión de sus diversos aspectos fisiopatológicos con su notable imbricación con problemas emocionales y psicológicos, así como por su frecuente respuesta insatisfactoria a las diversas modalidades terapéuticas empleadas (5). Clásicamente, los fármacos procinéticos o fármacos que estimulan la motilidad gastrointestinal y la contracción de los esfínteres gástricos, junto con medidas de apoyo psicológico, se han considerado base de la terapéutica de este abigarrado conjunto de trastornos que incluimos dentro de la patología funcional gastrointestinal y que conforman el síndrome dispéptico no ulceroso (6).

Los primeros fármacos procinéticos empleados, tales como metoclopramida, domperidona y clobopride, efectúan su acción estimuladora de la motilidad gastrointestinal a través del bloqueo de los receptores dopaminérgicos de las neuronas del plexo mientérico (7). 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. 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 actúa sobre los receptores muscarínicos (8). Asimismo, se ha reconocido la presencia de receptores serotoninérgicos a nivel de la musculatura lisa gastrointestinal y especialmente receptores 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub> (9) cuya estimulación comporta la contracción de la musculatura lisa. Muchas ortopramidas poseen actividad sobre los receptores serotoninérgicos, aunque con grados de intensidad diferente.

CTP es un fármaco procinético con una reducida acción sobre los receptores dopaminérgicos y en cambio con una acción bloqueante muy selectiva sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, tanto periféricos como centrales (3). 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 en animales como en humanos en los que CTP ha demostrado una potencia procinética de 2 a 10 veces superior a la de MTC con una menor frecuencia de efectos adversos neurológicos y neuroendocrinológicos. Además, CTP ha demostrado experimentalmente actividad bloqueante del estrés emocional, lo cual puede actuar como mecanismo terapéutico adicional en el síndrome dispéptico no ulceroso.

Todas estas evidencias farmacológicas experimentales componen un perfil casi óptimo para su utilización clínica en el tratamiento del síndrome dispéptico no ulceroso. En nuestro estudio, CTP se ha mostrado eficaz para controlar los síntomas dispépticos en la mayoría de los pacientes y para regularizar el hábito intestinal en pacientes con alteraciones funcionales del mismo. Así, la acción universal de CTP a nivel entérico permite explicar la normalización del número de deposiciones en el 76% al 100% de los pacientes de nuestro estudio tratados con CTP, la cual demuestra un índice terapéutico significativamente superior al de MTC.

De forma similar, la citada acción regularizadora del tránsito intestinal se objetiva por el hecho de que CTP se muestra superior al PCB y con un efecto superponible al de MTC para normalizar la consistencia de las deposiciones en pacientes con deposiciones compactas en estado basal, sin producir alteraciones significativas en los sujetos con heces de consistencia normal.

Los síntomas dispépticos son también corregidos por CTP con índices de eficacia global que oscilan entre el 56% y el 82% de los pacientes tratados, dependiendo del síntoma estudiado. CTP se muestra uniformemente superior a MTC en la curación o mejoría de los síntomas dispépticos, estableciéndose una superioridad estadísticamente significativa para la distensión y plenitud epigástricas postprandiales y para el dolor abdominal, parámetros en los que también se muestra significativamente superior al PCB. En ambos aspectos terapéuticos valorados de forma global por los investigadores y por los pacientes, CTP obtuvo índices de eficacia significativamente superiores a los de MTC, mientras que en la evaluación por parte de los pacientes fue equiparable al PCB.

Por otra parte, la mayor selectividad gastrointestinal de CTP permite explicar su menor incidencia de efectos adversos sugeridos comparada con MTC (44% vs. 51%), aunque no se establecen diferencias significativas entre ambos fármacos. No obstante, la ausencia de diferencias significativas entre CTP y PCB, al contrario de lo que sucede entre MTC y PCB, reafirma la mejor tolerancia de CTP frente a MTC, probablemente atribuible a la mayor selectividad de su acción sobre el tubo digestivo. Dichos resultados son también corroborados por la evaluación global de la tolerancia de los fármacos, tanto por parte de los investigadores como por parte de los pacientes, que no establecen diferencias significativas

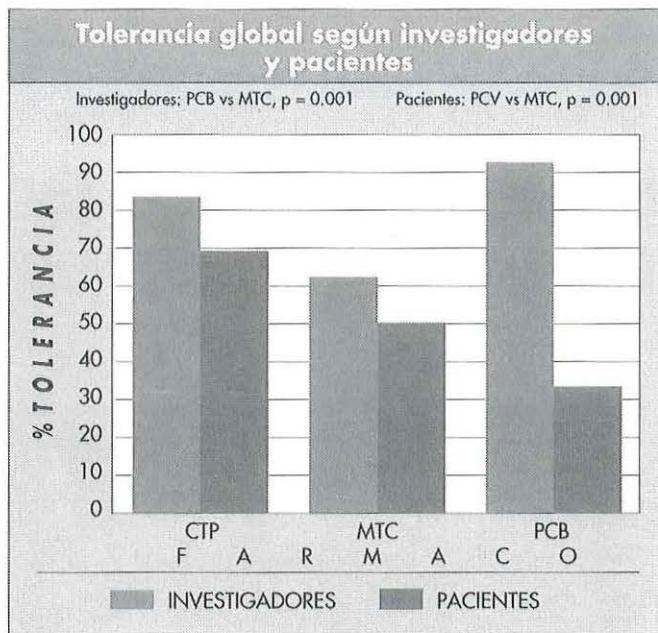


Figura 4.

entre CTP y PCB (82% y 70% vs. 94% y 89%, respectivamente), contrariamente a lo que ocurre 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 de los trastornos funcionales gastrointestinales.

## BIBLIOGRAFIA

1. MASSINGHAM, R.; BOU, J., and ROBERTS, D. J. A comparison of the stimulatory effects of metoclopramide and cinitapride in the guinea-pig isolated ileum. *J. Auton. Pharmacol.* 1985. 5: 41-53.
2. UGENA, B.; CAMI, J.; FARRE, M.; BADENAS, J. M., and 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.
3. LLUPIA, J.; BOU, J.; FERNANDEZ, A. G., and 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. pág. 255.
4. HARRINGTON, R. A.; HAMILTON, C. W., and BRODGEN, R. N. Metoclopramide: an updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1983. 25: 451-494.
5. COLIN-JONES, D. G.; BLOOM, B.; BODEMAR, G.; CREAN, G.; FRESTON, J.; GUGLER, R.; MALAGELADA, J. R.; NYREN, O.; PETERSEN, H., and PETER, D. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988. 1: 576-579.
6. BIXQUERT, M. Trastornos motores. En: Vilardell, F.; Rodés, J.; Malagelada, J. R.; Moreno, E.; Pajares, J. M.; Pérez Mota, A.; La Calle, J. eds. *Enfermedades digestivas. Vol 1 (Parte general, esófago, estómago y duodeno)*. Madrid: Ediciones CEA-Grupo Jarpyo. 1990: 635-649.
7. MALAGELADA, J. R. Trastornos de la motilidad gastroduodenal. En: Berenguer, J. *Gastroenterología y Hepatología*. Barcelona: Ediciones Doyma. 1986: 249-256.
8. MAWE, G. M.; BRANCHEK, T. A.; GERSHON, M. D. Peripheral neural serotonin receptors: identification and characterization with specific antagonist and agonists. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986. 83: 9.799-9.803.
9. GIDDA, J. S.; EVANS, D. C.; PRIME, P.; SCHENK, K., and COHEN, M. L. Role of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1988. 95: 867.