

ACTUALIZACIONES

ARGENTIA

EN GASTROENTEROLOGÍA / 2



• 5 TRABAJOS CIENTÍFICOS SOBRE EL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

Eficacia del Prucalopride en el Estreñimiento Crónico Grave

Título: Prucalopride in the Treatment of Severe Chronic Constipation in Patients Dissatisfied with Laxatives

Autores: Tack J, Outryve M, Vandeplassche L y colaboradores

Institución: Catholic University of Leuven, Lovaina, Bélgica

Fuente: Gut 58(3):357-365, Mar 2009

Traducción textual: Prucalopride para el Tratamiento del Estreñimiento Crónico Grave en Pacientes no Satisfechos con los Laxantes

Introducción

Se estima que en los países desarrollados del 10% al 15% de los adultos presentan estreñimiento, un trastorno gastrointestinal que afecta principalmente a mujeres y ancianos, y en hasta 51% de los casos tiene más de tres años de duración. Las personas con este cuadro clínico suelen utilizar laxantes, pero si bien es común su empleo a largo plazo, no existen pruebas contundentes acerca de su eficacia, y muchos pacientes, entre el 44% y el 68%, no están satisfechos con el efecto de los laxantes para mejorar su calidad de vida (del 71% al 75%, con respecto a la predictibilidad del tratamiento; de un 50% a un 67%, en relación con el alivio de la hinchazón y otros síntomas, y del 44% al 55%, con la eficacia para mejorar el estreñimiento) y hay dificultades asociadas con su consumo, como el mal sabor de los laxantes osmóticos y el requerimiento de gran consumo de agua cuando se usan laxantes formadores de masa.

Los laxantes no están dirigidos a tratar el mecanismo fisiopatológico del estreñimiento, sino sus consecuen-

El uso de 2 o 4 mg diarios de prucalopride es eficaz, con buena tolerancia y seguridad, en pacientes con estreñimiento crónico grave que estaban insatisfechos con el tratamiento con laxantes. El prucalopride se asoció con mayor proporción de individuos con más deposiciones espontáneas por semana, menor sensación de evacuación incompleta, menos síntomas relacionados con el estreñimiento y mejor satisfacción sobre la función intestinal y el tratamiento.

cias. Este cuadro se asocia con alteración en la motilidad, en ocasiones con menos contracciones migrantes gigantes que facilitan el transporte del bolo fecal por el colon. Es posible que haya alteraciones en el sistema nervioso entérico, por lo que se sugiere administrar fármacos que estimulen en forma fisiológica la motilidad intestinal por acción sobre las neuronas de este sistema.

El prucalopride es un agonista selectivo con alta afinidad por los receptores tipo 4 de la serotonina, que están expresados en las neuronas presentes en el tracto gastrointestinal, y se ha asociado con efectos enterocinéticos. La estructura de este fármaco es diferente de la de otros agonistas serotoninérgicos no selectivos, como la cisaprida y el tegaserod, que interactúan con otros canales. El prucalopride no es muy metabolizado en el organismo, por lo que su potencial de interacciones farmacológicas es bajo.

En estudios en fases I a III se detectó que este compuesto se asociaba con mejoría en la motilidad y el tránsito colónico, mayor frecuencia de deposiciones y mejor satisfacción de los pacientes con la función intestinal. El objetivo del presente ensayo clínico controlado, en fase III, fue determinar la eficacia, la seguridad y el impacto sobre la calidad de vida del uso de prucalopride por vía oral du-

rante 12 semanas en pacientes con estreñimiento crónico.

Métodos

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos. Tras dos semanas de reposo farmacológico se administraron 2 o 4 mg/día de prucalopride o bien placebo durante 12 semanas a individuos mayores de 18 años con menos de dos deposiciones completas espontáneas (DCE) semanales durante al menos seis meses, que presentaran, además, al menos uno de los siguientes síntomas por al menos la cuarta parte del tiempo: heces duras o grumosas, sensación de evacuación incompleta o esfuerzo defecatorio. Se excluyeron los pacientes con estreñimiento secundario a fármacos, trastornos endocrinos, metabólicos o neurológicos, cirugía, megacolon o enfermedades del colon. También se excluyeron individuos con enfermedad cardiovascular, hepática o pulmonar no controladas, creatininemia por encima de 180 $\mu\text{mol/l}$ o quienes presentaran alteraciones clínicamente importantes en los resultados de laboratorio. No se permitió el uso de laxantes, excepto por el consumo de bisacodilo (en dosis máximas de 15 mg por día) luego de tres días sin deposiciones o, ante el fracaso de éste, enemas, en pacientes sin de-

posiciones durante tres días o más. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que lograron un promedio de 3 DCE por semana, evaluada a las cuatro y a las doce semanas de tratamiento. El criterio de valoración secundario fue la proporción de pacientes que lograron un incremento de una o más DCE por semana respecto del inicio. Otros criterios analizados comprendieron el promedio de DCE por semana; el porcentaje de deposiciones con consistencia normal, sin esfuerzo y sin sensación de evacuación incompleta; la mediana de tiempo desde la primera toma de medicación hasta la primera DCE, y el promedio de comprimidos de bisacodilo o enemas requeridos. También se registraron los cambios en la calidad de vida y los eventos adversos (con evaluación de signos vitales, electrocardiograma, estudios de laboratorio y exámenes físicos). Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

Resultados

Se incluyeron en total 720 pacientes, de los cuales cuatro abandonaron el estudio antes del inicio de la intervención y tres no registraron información sobre eficacia, por lo que fueron excluidos del análisis. La media de la duración del estreñimiento fue de 17.5 años, y 38.5% de los pacientes informaron que no habían tenido deposiciones espontáneas en los últimos seis meses. El 83.2% de los individuos consideraban que las terapias previas que habían utilizado para el estreñimiento no habían sido adecuadas. No se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto a las características basales.

El promedio del número de DCE por semana en las primeras dos semanas de preinclusión fue de 0.4 a 0.5 en cada grupo, y el 58% de los pacientes no registró deposiciones de este tipo. El uso de 2 o 4 mg del fármaco se asoció significativamente con una

mayor proporción de pacientes con un promedio de tres o más DCE por semana en las 12 semanas de intervención, en comparación con placebo. Durante las 12 semanas, las proporciones en estos tres grupos fueron de 19.5%, 26.6% y 9.6%, respectivamente, y el porcentaje de individuos con tres o más DCE durante las primeras cuatro semanas fue de 23.7%, 26.6% y 10.4%, en ese orden ($p \leq 0.001$). Esto representa de un 10% a un 15% de mejoría en quienes recibieron el fármaco en comparación con placebo, y la diferencia se mantuvo entre las semanas 5 y 8 y entre las semanas 9 y 12. Las tasas de respuesta fueron similares en los pacientes que habían informado no estar satisfechos con el tratamiento con laxantes.

El porcentaje de individuos con mejoría de por lo menos una DCE por semana durante el tratamiento de 12 semanas fue del 38.1%, 44.1% y 20.9%, en quienes recibieron 2 mg/día, 4 mg/día del fármaco o bien placebo, respectivamente ($p \leq 0.001$).

Otras diferencias significativas en favor del uso de prucalopride fueron la mediana del tiempo necesario para la primera DCE, la variación en la media del número de días en los que era necesario tomar laxantes y los informes de los pacientes sobre la gravedad del cuadro gastrointestinal y la satisfacción con el tratamiento. Además, en aquellos tratados con prucalopride hubo una mejoría en las características de las heces y en los síntomas rectales y abdominales, en comparación con placebo, y la calidad de vida fue mejor entre los tratados con prucalopride.

El 71.4%, el 74.8% y el 67.1% de quienes recibieron 2 mg o 4 mg del fármaco o bien placebo, respectivamente, informaron efectos adversos que aparecieron durante el tratamiento, generalmente de gravedad leve a moderada, y transitorios. Los más frecuentemente informados en los tratados con el fármaco fueron

cefaleas, náuseas, diarrea y dolor abdominal, y en general se observaron en el primer día del tratamiento (posteriormente las tasas fueron similares entre los grupos). El 6.3%, el 15.1% y el 6.7% de los sujetos de dichos grupos, en igual orden, abandonaron el estudio por efectos adversos. No se detectaron alteraciones en las pruebas de laboratorio, los signos vitales o el electrocardiograma.

Discusión y conclusiones

En los pacientes muy afectados por estreñimiento crónico, el uso de prucalopride se asoció con mayor probabilidad de lograr por lo menos tres DCE semanales, en comparación con placebo, con un 10% a un 15% de beneficio; la proporción de sujetos con por lo menos una DCE adicional por semana, con mejoría en la consistencia de las heces, en la sensación de evacuación completa y en otros síntomas de estreñimiento fue superior en comparación con placebo. El prucalopride se relacionó con mejor frecuencia de deposiciones y menos síntomas relacionados con el estreñimiento, además de la percepción de los pacientes sobre estos parámetros y sobre el tratamiento, con mejor calidad de vida. La seguridad y la tolerancia al fármaco fueron buenas.

Los autores concluyen que el uso de 2 o 4 mg/día de prucalopride es eficaz, con buena tolerancia y seguridad, en pacientes con estreñimiento crónico grave. El prucalopride se asoció con mayor proporción de individuos con más DCE por semana, menor sensación de evacuación incompleta, menos síntomas relacionados con el estreñimiento y mejor satisfacción sobre la función intestinal y el tratamiento durante 12 semanas. El uso de 4 mg/día del fármaco no fue superior a los 2 mg/día, por lo que esta última es la dosis recomendada.

Seguridad y Eficacia del Prucalopride en el Estreñimiento Crónico

Título: Prucalopride for Chronic Constipation

Autores: Lacy B, Loew B, Crowell M

Institución: Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, EE.UU.

Fuente: Drugs of Today 45(12): 843-854, Dic 2009

Traducción textual: Prucalopride para el Estreñimiento Crónico

Introducción

El estreñimiento crónico es sumamente prevalente. Las tasas de prevalencia estimadas alcanzan al 15% y la incidencia anual varía entre el 0.33% y el 1%. La prevalencia es mayor entre las mujeres, con una relación 2.2:1 con respecto a los hombres, por razones no dilucidadas completamente; lo mismo ocurre con los ancianos, las personas de razas diferentes de la blanca o con un nivel socioeconómico bajo. Si bien el estreñimiento crónico se considera una entidad benigna, sin consecuencias adversas significativas a largo plazo, se asocia con disminución en la calidad de vida y aumento de los costos para los pacientes y el sistema de salud.

El estreñimiento es un síntoma, más que una enfermedad específica, y el diagnóstico se realiza según los criterios sintomáticos de Roma III, tales como movimientos intestinales infrecuentes, materia fecal dura, escurrimiento de materia fecal, sensación de obstrucción anorrectal o de evacuación incompleta. Según la fisiopatología, el estreñimiento crónico puede dividirse en tres categorías: estreñimiento con tránsito normal, estreñimiento con tránsito lento (inercia colónica) y disinergia del

El prucalopride tiene el potencial para disminuir los síntomas del estreñimiento crónico de modo seguro y eficaz, con un mecanismo de acción diferente al de otras opciones terapéuticas.

piso pelviano; más de la mitad de los pacientes se incluyen en la primera categoría.

El tratamiento del estreñimiento crónico puede llegar a ser frustrante, tanto para los pacientes como para los profesionales, debido a que los síntomas no reflejan exactamente la fisiopatología subyacente o predicen la respuesta al tratamiento. Las modificaciones en el estilo de vida, tales como la mayor ingesta de agua y de fibras y el ejercicio, son seguras, pero generalmente resultan ineficaces, salvo en los pacientes con deficiencia de fibra. Las personas con síntomas persistentes con frecuencia utilizan laxantes de venta libre, que si bien pueden producir alguna mejoría, hay pocas pruebas de su eficacia a largo plazo. El tratamiento médico generalmente recomendado consiste en laxantes osmóticos (lactulosa, polietilenglicol) o un activador de los canales de cloruro (lubiproston). No obstante, esta medicación no resulta eficaz en todos los casos debido a que no está enfocada al proceso fisiopatológico causal.

Si bien el mecanismo subyacente del estreñimiento difiere entre los pacientes, la serotonina (5-hidroxitriptamina) parece cumplir un papel importante en la motilidad colónica. En investigaciones previas se demostró la eficacia de los agentes que estimulan el sistema nervioso entérico, especialmente el sistema serotoninérgico.

El prucalopride es un agonista selectivo del receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 4 (5-HT₄) que demostró el alivio de los síntomas de estreñimiento crónico en ensayos en fase II y en fase III.

En esta revisión se analiza la farmacología, el mecanismo de acción, la eficacia y seguridad del prucalopride en las personas con estreñimiento crónico.

Farmacología preclínica

El prucalopride es un agonista potente, selectivo, de alta afinidad por el receptor de 5-HT₄, cuyos efectos procinéticos son mayores en el colon. En los estudios con animales se demostró la presencia y localización de receptores de 5-HT₄ en el tracto gastrointestinal, especialmente en el colon y su respuesta al estímulo serotoninérgico selectivo con prucalopride. Los efectos del prucalopride y la activación del receptor 5-HT₄ en el músculo liso circular han sido más difíciles de definir. Los estudios experimentales indicaron que la activación del receptor 5-HT₄ potencia la modulación nitrérgica a las respuestas colinérgicas. De este modo, una vez bloqueada la producción de óxido nítrico, es posible la contracción del músculo liso circular, responsable de la propulsión intestinal eficaz, en respuesta a la activación del receptor de 5-HT₄. En experimentos con tiras de músculo liso colónico obtenidas de pacientes sometidos a colectomía por

cáncer de colon, se demostró que este tipo de músculo tiene poblaciones de receptores de 5-HT₄ mixtas (excitatorias e inhibitorias). De este modo, el efecto neto del agonista del receptor de 5-HT₄ sobre las tiras de músculo liso circular colónico depende del equilibrio neto entre los efectos inhibitorios y excitatorios. Los efectos procinéticos del prucalopride, consecuencia de la activación del receptor de 5-HT₄, se comprobaron en ensayos con animales. El prucalopride también tiene efectos sobre otras partes del tubo digestivo como el músculo liso circular y longitudinal del estómago, como se constató en investigaciones con perros. En los seres humanos también se documentó la presencia de receptores de 5-HT₄ en el estómago. No se ha aclarado si la activación *in vivo* del receptor de 5-HT₄ provoca cambios significativos en la motilidad gástrica y del intestino delgado proximal.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos se evaluaron en 12 adultos después de la administración de dosis repetidas por vía oral de 2 mg de succinato de prucalopride. La vida media de eliminación plasmática fue de aproximadamente 24 horas, con concentraciones máximas después de tres horas. La vida media terminal en el estado de equilibrio fue de 30.5 ± 4.6 horas y el estado de equilibrio se alcanzó en cuatro días, con una concentración promedio de 4.5 ± 1.0 ng/ml. La concentración plasmática máxima fue de 7.5 ± 1.5 ng/ml, con un área bajo la curva de concentración plasmática tiempo de 0 a 24 horas de 109 ± 23 ng h/ml. El tiempo para alcanzar la concentración máxima en el estado de equilibrio fue de 1.7 ± 1.3 horas.

La absorción de la droga es buena, con una biodisponibilidad oral estimada en un 90%; del 60% al 70% se elimina por orina. Los alimentos no alteraron la farmacocinética. La farmacocinética de prucalopride también se evaluó en

32 niños (edad promedio 8 años, 25 varones) con retención fecal funcional en una dosis única de 0.03 mg/kg. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzaron en 1.8 ± 0.9 horas, con una vida media de eliminación terminal de 19.0 ± 3.1 horas y la depuración renal representó aproximadamente el 50% de la depuración plasmática.

Estudios clínicos

Tres estudios evaluaron los efectos del prucalopride en el tránsito gastrointestinal de los voluntarios sanos. Dos de ellos examinaron los efectos de 1 o 2 mg de prucalopride, en comparación con placebo, sobre el tránsito gastrointestinal, la función anorrectal y la función intestinal en voluntarios sanos durante cinco semanas, con un diseño cruzado, con períodos de reposo farmacológico. El prucalopride aceleró el tiempo de tránsito colónico, sin cambios en el tránsito rectosigmoideo ni en la función anorrectal, mientras mejoró la frecuencia y consistencia de la materia fecal. El tercero fue a doble ciego, controlado con placebo, con dosis de prucalopride de 0.5, 1, 2 y 4 mg sobre el tránsito gastrointestinal en un período de siete días, en 50 voluntarios sanos. Todas las dosis de prucalopride aceleraron el vaciamiento colónico proximal y el tránsito colónico global en comparación con placebo, mientras que no aceleraron el vaciamiento gástrico ni el tránsito en el intestino delgado.

La eficacia y seguridad del prucalopride se evaluaron en un ensayo en fase II a doble ciego, controlado con placebo en 74 mujeres con estreñimiento en una dosis de 1 mg durante cuatro semanas. Se observó una aceleración del tránsito orocecal en el grupo de prucalopride en pacientes con tránsito lento y una mejoría subjetiva en la gravedad del estreñimiento. Otro estudio en fase II, aleatorizado, a doble ciego, comparó los efectos de una dosis de 4 mg de prucalopride con placebo durante cuatro semanas en 53

personas con estreñimiento crónico con fracaso a la terapia previa con laxantes. El prucalopride incrementó la frecuencia de la defecación y aceleró el tránsito intestinal en comparación con placebo, pero no hubo significación estadística.

La eficacia y seguridad del prucalopride también se evaluó en tres grandes estudios en fase III, multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos. En esas investigaciones se demostró la eficacia y seguridad del prucalopride en dosis de 2 y 4 mg ($n = 1313$) en comparación con placebo ($n = 661$) durante 12 semanas en personas con estreñimiento crónico, con un incremento en los movimientos intestinales espontáneos y mejoría en la consistencia de la materia fecal y la calidad de vida.

Seguridad

En los estudios en fase II, aproximadamente del 70% al 80% de los pacientes tanto del grupo placebo como del de prucalopride informaron por lo menos un efecto adverso. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal y náuseas), seguidas por la cefalea. La mayoría de los efectos adversos se observaron en las primeras 24 horas y fueron transitorios. Se documentaron efectos adversos graves en el 1.4% al 3.4% de las personas tratadas con prucalopride y en el 2% al 3.8% de las que recibieron placebo. La tolerabilidad y seguridad de prucalopride también fueron buenas en dosis de hasta 2 mg en una población de ancianos residentes en geriátricos ($n = 89$, edad promedio de 83 años, 88% con antecedentes de enfermedad cardiovascular). La seguridad a largo plazo se evaluó en un ensayo con 693 pacientes tratados con 2 o 4 mg de prucalopride hasta por 24 meses. Los efectos adversos encontrados con más frecuencia fueron cefaleas, diarrea, dolor abdominal y vómitos. Se produjeron dos muer-

tes, pero ninguna se relacionó con el tratamiento. No se encontraron modificaciones clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio o electrocardiográficos. A diferencia de la cisaprida, un agonista no selectivo del receptor 5-HT₄, los datos de voluntarios sanos y pacientes no indicaron cambios en el intervalo QT.

Usos futuros

Todavía no se ha aclarado el papel del prucalopride en los trastornos

funcionales del tracto digestivo superior, aunque se encontraron receptores de 5-HT₄ en el estómago. Si bien son limitados, los datos existentes avalan la realización de más investigaciones sobre la eficacia y seguridad del prucalopride para el tratamiento de los trastornos gastrointestinales funcionales que involucran el tracto gastrointestinal superior como gastroparesis, dispepsia funcional y pseudoobstrucción intestinal crónica. La respuesta positiva al

prucalopride en el estreñimiento crónico remarca la necesidad de evaluarla en pacientes con síndrome de intestino irritable y estreñimiento.

Conclusión

El prucalopride tiene el potencial para disminuir los síntomas del estreñimiento crónico de modo seguro y eficaz, con un mecanismo de acción diferente al de otras opciones terapéuticas.

Utilidad del Prucalopride en el Estreñimiento

Título: Prucalopride Succinate for the Treatment of Constipation: An Update

Autores: Bassotti G, Gambaccini D, Bellini M

Institución: Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia; Università di Pisa, Pisa, Italia

Fuente: Expert Review of Gastroenterology & Hepatology 10(3):291-300, Ene 2016

Traducción textual: Succinato de Prucalopride en el Tratamiento de la Constipación: Actualización

Introducción

En general, la definición de estreñimiento incluye la presencia de heces duras, dificultad para la evacuación, menor frecuencia o peso de las deposiciones, sensación de evacuación incompleta y prolongación del tránsito colónico. El estreñimiento es un síndrome multifactorial, complejo, que se debe a causas funcionales o bien es secundario a otros fenómenos. En la mayoría de los pacientes, este cuadro genera mucho malestar, impacta de manera negativa en la vida social y profesional, con menor calidad de vida y costos altos debidos al tratamiento.

Si bien el estreñimiento afecta del 12% al 17% de la población mundial (especialmente, mujeres y ancianos), sólo una minoría consulta a un gastroenterólogo. La ausencia de un diagnóstico certero se asocia con tratamientos insatisfactorios. Entre el 16% y el 40% de las personas con estreñimiento utilizan laxantes, especialmente cuando la edad, la frecuencia de los síntomas y la duración del cuadro son mayores. Como existe gran variabilidad entre los individuos en cuanto

El prucalopride parece eficaz no sólo en el tratamiento del estreñimiento funcional sino, además, en el síndrome de intestino irritable con estreñimiento y la defecación obstruida (generalmente debida a una disfunción del piso de la pelvis). El fármaco es bien tolerado y seguro e, incluso, útil en los pacientes ancianos.

a la eficacia de los distintos compuestos, cuando el tratamiento empírico fracasa debe conocerse el mecanismo fisiopatológico subyacente relacionado con el cuadro, para poder diseñar estrategias terapéuticas adecuadas.

En los últimos años se desarrolló el prucalopride, fármaco que se utiliza para el tratamiento del estreñimiento crónico. El objetivo de la presente revisión fue describir su uso actual.

Farmacodinamia y farmacocinética

El prucalopride fue aprobado en Europa en 2009 para el tratamiento del estreñimiento funcional en pacientes adultos en los que no fueron eficaces otros laxantes. A diferencia de otros compuestos, asociados con mayor riesgo cardiovascular a causa de su efecto farmacológico, el prucalopride es un agonista altamente selectivo de los receptores de serotonina tipo 4. Estos receptores estimulan la motilidad y la secreción del tracto gastrointestinal. En estudios *in vitro* se halló que su activación se asoció con la contracción del músculo liso longitudinal del colon (mediada por la acetilcolina y la sustancia P) y la relajación del músculo liso circular (por la acción del óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo). Además, en un modelo canino, con confirmación posterior en seres humanos, se detectó que este compuesto induce contracciones migratorias amplias, equivalentes

a las propagadas de alta amplitud de los seres humanos; asimismo, podría ejercer efectos sobre la nocicepción.

En un análisis de tres ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y en fase II, se incluyeron 280 pacientes con estreñimiento funcional, tratados con prucalopride. Se observó la aceleración clara del tránsito colónico, con una reducción de 12.0 y 13.9 horas con dosis de 2 mg y 4 mg, respectivamente, en comparación con la prolongación de 0.5 hora en los sujetos que recibieron placebo. Los síntomas abdominales y rectales fueron más intensos cuanto mayor fue el retraso del tránsito colónico, en comparación con los participantes con tránsito normal.

El prucalopride se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral, con una biodisponibilidad mayor del 93%, sin efecto de la ingesta concomitante de alimentos, aunque se sugiere administrarlo por la mañana. Luego de 2 a 3 horas, se observa el pico de concentración plasmática máxima, con un tiempo de vida terminal de 30 horas y concentraciones estables, relacionadas directamente con la dosis, tras 4 a 7 días de tratamiento. Luego de una mediana de 2.5 horas de la dosis se suele producir una deposición espontánea y, después de 50 a 54 horas, la primera deposición espontánea completa (DEC). El

60% del fármaco se elimina inalterado en orina, y el 6%, en las heces. En los pacientes ancianos, las concentraciones plasmáticas son hasta 30% mayores, por lo que en este grupo etario, y en presencia de insuficiencia renal grave, se recomienda reducir la dosis a 1 mg diario.

Al no metabolizarse por el sistema enzimático citocromo P450, el fármaco tiene un bajo potencial de interacciones farmacológicas y puede ser utilizado junto con otros laxantes que actúen por mecanismos distintos.

Seguridad y eficacia clínica

Dado que el prucalopride es altamente selectivo contra el receptor tipo 4 de serotonina, no interactúa con los canales de potasio, como la cisaprida, o con el receptor tipo 2B de la serotonina, como el tegaserod. No se informaron efectos adversos hemodinámicos o en el electrocardiograma (como la prolongación del intervalo QTc) en sujetos sanos o en pacientes con estreñimiento. Los efectos adversos más frecuentemente informados fueron cefaleas, náuseas, diarrea y dolor abdominal, especialmente en los primeros días de tratamiento y sin relación con la edad. Se describió un caso de insuficiencia renal aguda con fibrosis intersticial y atrofia tubular, que sugirieron necrosis tubular secundaria a nefritis intersticial aguda, en un hombre de 75 años luego de cuatro meses de tratamiento con este compuesto.

De acuerdo con los resultados de varios estudios en fase III realizados en pacientes adultos con estreñimiento, la dosis recomendada es de 2 mg una vez por día. En un estudio multicéntrico, los pacientes

recibieron 2 mg o 4 mg diarios de prucalopride o placebo, por 12 semanas. Se observó la mejoría significativa en el número de individuos con al menos tres DEC por semana en los grupos expuestos a prucalopride, en comparación con placebo (23.6% y 24.7% en los sujetos tratados con 2 mg o 4 mg diarios del fármaco, respectivamente, contra 11% en el grupo control). También se informaron beneficios en otros aspectos, como la satisfacción del paciente con respecto a la función intestinal y la gravedad del estreñimiento, entre otros. La mejoría parece ser más clara en cuanto a los síntomas de hinchazón, malestar y dolor abdominal y de la defecación (evacuación incompleta, urgencia, esfuerzo y heces duras). En pacientes asiáticos, los resultados fueron similares, en tanto que, en otro estudio en hombres con estreñimiento, la eficacia de del prucalopride fue igual o mayor que la informada previamente. Una investigación que evaluó el uso de este fármaco durante 24 meses reveló que su efecto se mantuvo por hasta 18 meses, mientras que en otro trabajo se detectó la pérdida relativa de la eficacia luego de los seis meses de tratamiento.

En cuanto al aspecto farmacoeconómico, se sugirió que la intervención sería rentable si la eficacia se observa después de cuatro semanas de tratamiento como máximo. Si pasado este lapso no se demuestran respuestas favorables, no se recomendaría su continuación.

Poblaciones especiales

En niños de 4 a 12 años, el uso de 0.03 mg/kg de prucalopride parece eficaz, con la obtención

de más de tres deposiciones semanales, menor número de episodios de incontinencia fecal y mejor consistencia de las heces, en el 94.3% de casos. En otro estudio se evaluaron niños de 6 meses a 18 años, con estreñimiento funcional, pero no se detectaron diferencias en la respuesta, en comparación con placebo, ni satisfacción con el tratamiento. En pacientes ancianos, de 65 años o mayores, el uso de 1, 2 o 4 mg del fármaco fue superior al placebo en cuanto al número de DEC y deposiciones espontáneas, con mejoría en la calidad de vida relacionada con este trastorno.

Conclusiones

Los autores concluyen que, por el momento, existe poca información proveniente de la práctica clínica diaria sobre el uso del prucalopride, pero muchos pacientes que no respondieron previamente a otros laxantes parecen estar conformes con este fármaco, que actúa desde las cuatro primeras semanas e, incluso, durante hasta cinco meses, con menor efecto posterior, posiblemente por la desensibilización de los receptores serotoninérgicos tipo 4, que parece resolverse después de 2 a 4 semanas de la suspensión del fármaco. El prucalopride sería eficaz no sólo en el tratamiento del estreñimiento funcional sino, además, en el síndrome de intestino irritable con estreñimiento y en la defecación obstruida. El fármaco es bien tolerado y seguro e, incluso, útil en pacientes ancianos, aunque su utilidad en niños no está aún definida. Una barrera para su uso en la práctica habitual es su costo elevado, aunque en pacientes con estreñimiento pertinaz resultaría rentable.

Prucalopride en el Estreñimiento Crónico

Título: Efficacy and Safety of Prucalopride in Chronic Constipation: An Integrated Analysis of Six Randomized, Controlled Clinical Trials

Autores: Camilleri M, Piessevaux H, Levine A y colaboradores

Institución: Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

Fuente: Digestive Diseases and Sciences 61(8):2357-2372, Ago 2016

Traducción textual: Eficacia y Seguridad del Prucalopride en el Estreñimiento Crónico: Análisis Integrado de 6 Ensayos Clínicos Aleatorizados y Controlados

Introducción

El estreñimiento crónico es un trastorno frecuente que se asocia con deterioro significativo de la calidad de vida relacionada con la salud y menor productividad laboral. Los laxantes mejoran algunos de los síntomas en forma transitoria, pero no modifican las causas subyacentes del cuadro, como la alteración en la actividad contráctil de propulsión.

En general, estos agentes no alivian la hinchazón, la evacuación incompleta y las heces duras y grumosas; asimismo, la estimulación del nervio sacro tampoco parece eficaz. Los agonistas de los receptores tipo 4 de la serotonina serían útiles para mejorar la motilidad intestinal propulsiva, pero los compuestos no selectivos, como cisaprida y tegaserod, se relacionaron con efectos adversos cardiovasculares, como la prolongación del intervalo QT. El prucalopride es un agonista de este receptor con alta selectividad y gran afinidad, que no parece actuar sobre otros receptores relacionados con estos efectos adversos. En la Unión Europea, este agente fue aprobado para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico

El prucalopride es eficaz para el tratamiento de los adultos con estreñimiento crónico, con buen perfil de seguridad y tolerabilidad, sin asociación con efectos adversos cardiovasculares. Los resultados fueron similares en hombres y en mujeres.

en pacientes adultos en los que los laxantes no fueron eficaces.

En 5 ensayos clínicos en fase III y en 1 en fase IV, que incluyeron pacientes con estreñimiento crónico, se demostró la eficacia y la seguridad de prucalopride. El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis integrado de estos ensayos, efectuados en sujetos tratados con hasta 2 mg diarios de prucalopride.

Métodos

Se tomó información de seis ensayos clínicos, multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos y en los que se incluyeron pacientes adultos con estreñimiento crónico, definido por ≤ 2 deposiciones espontáneas por semana en los 6 meses previos, con heces duras o muy duras, sensación de evacuación incompleta o esfuerzo defecatorio en al menos el 25% de las deposiciones. Fueron excluidos los individuos con estreñimiento inducido por fármacos o secundario a causas endocrinas, metabólicas, neurológicas o quirúrgicas. Las dosis de prucalopride utilizadas en los estudios fueron de 1 mg a 4 mg diarios. En el presente análisis se incluyeron únicamente los sujetos expuestos a 1 mg o 2 mg diarios.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que lograron alcanzar una frecuencia de tres o más deposiciones espontáneas completas (DEC) semanales. Se registraron la eficacia del fármaco en cuanto

al requerimiento de otros compuestos para aliviar el estreñimiento, la frecuencia de las deposiciones y las características de las heces en forma diaria, además de otros parámetros, como la calidad de vida relacionada con la salud y cuestionarios sobre los síntomas. Se permitió el uso de bisacodilo como tratamiento de rescate. También se registraron la frecuencia y el tipo de efectos adversos informados, los parámetros clínicos de laboratorio y de electrocardiograma y los signos vitales.

Para el análisis estadístico se combinó la información de los 6 ensayos clínicos y se utilizó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel y la de Breslow-Day, estadística de P^2 y análisis de covarianza.

Resultados

De 2484 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 597 eran hombres (24%), 1247 recibieron placebo y 2178 completaron 12 semanas de tratamiento. El 4.1% de los individuos abandonó el estudio por efectos adversos, el 3.2% por el retiro del consentimiento informado y el 1.5%, por falta de eficacia. El 75.5% de los sujetos era caucásico, con una media de edad de 47.4 ± 15.6 años. El 30.0% no tenía deposiciones espontáneas al inicio de la intervención (estreñimiento grave). Las características basales, demográficas y clínicas fueron similares entre los grupos tratados con prucalopride y los expuestos a placebo, en tanto que la edad

de las mujeres fue mayor en comparación con la de los hombres (56.3 ± 16.7 contra 45.0 ± 14.0 años, respectivamente); la media de la duración de la estreñimiento también fue mayor en las primeras (18.8 ± 15.0 contra 11.6 ± 13.9 años, en ese orden). El principal síntoma informado fue la defecación infrecuente (23.6% de los hombres y 26.6% de las mujeres); en los hombres, el segundo síntoma fue la sensación de evacuación incompleta (22.3%), y en las mujeres, la distensión abdominal (22.7%). El porcentaje de pacientes con una frecuencia ≥ 3 DEC por semana, durante las 12 semanas de tratamiento, fue significativamente mayor en el grupo de prucalopride en comparación con el grupo placebo (27.8% en total, con un rango en los estudios de 19.5% a 37.9%, contra 13.2% en los segundos, con un rango de 9.6% a 20.1%; $p < 0.001$). En la evaluación individual de todas las semanas se demostró que la proporción de sujetos con mejoría fue mayor entre los que recibieron prucalopride, sin signos de que la eficacia disminuya con el tiempo. Los resultados fueron similares cuando se compararon hombres y mujeres (beneficio terapéutico de 15.0% y 14.5% en estos grupos, respectivamente; $p < 0.001$ en comparación con placebo, en ambos casos), incluso en el análisis individual de cada semana. En las mujeres se detectó un pico de respuesta en la primera semana, con estabilización posterior, mientras que en los hombres la tasa de respuesta mejoró levemente en el transcurso de las 12 semanas. El *odds ratio* (OR) de mejoría relacionada con el tratamiento fue de 2.68 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.16 a 3.33), con un número necesario de pacientes a tratar de 8.8 (IC 95%: 7.1 a 11.6). En el análisis de sensibilidad, los resultados fueron similares en los dis-

tintos modelos evaluados. Se identificó una heterogeneidad moderada entre los estudios ($p = 0.0406$), principalmente por los resultados de una investigación en la que la duración del tratamiento fue de 24 semanas. Se hallaron resultados beneficiosos y significativos a favor del prucalopride en cuanto a la proporción de pacientes con mejoría de una DEC o más por semana, la mediana del tiempo necesario hasta la primera DEC tras el inicio de la intervención, la reducción en la media del número de comprimidos de tratamiento de rescate utilizados por semana, la reducción en la media del número de días de consumo de estos fármacos en las 12 semanas de tratamiento y la mejoría en las escalas de síntomas y de calidad de vida. Los resultados fueron similares en hombres y mujeres. Si bien los OR de la eficacia del tratamiento fueron mayores en los individuos sin deposiciones espontáneas al inicio de la intervención, en comparación con aquellos con una deposición o más (3.16 contra 2.65, respectivamente), la magnitud de la diferencia entre el placebo y el prucalopride fue similar en ambos grupos. La media de la duración de la intervención fue similar entre los participantes que recibieron prucalopride (87.3 ± 35.1 días) y placebo (87.9 ± 33.0 días). En el análisis integrado de seguridad se incluyeron 2552 individuos: 618 eran hombres y 1279 recibieron placebo (de estos últimos, 309 eran hombres). El 63.3% y 53.3% de los sujetos que recibieron prucalopride o placebo, respectivamente, informaron un efecto adverso o más relacionado con el tratamiento; en general, la gravedad fue leve o moderada. Los efectos adversos más frecuentemente informados, tanto por los hombres como por las mujeres, fueron los trastornos gastrointestinales (como náuseas, diarrea y dolor abdominal)

y las cefaleas, en tanto que los efectos adversos cardiovasculares se detectaron en menor medida. La tasa de efectos adversos fue menor en los hombres: del 47.2% y 38.5% en el grupo de prucalopride y en el grupo placebo, respectivamente, frente a 68.5% y 58.0%, en igual orden, en las mujeres. Las tasas de hombres y mujeres expuestos a prucalopride que abandonaron el estudio por efectos adversos fueron del 4.5% y 5.4%, en ese orden, en tanto que en el grupo placebo fueron del 3.9% y 3.2%, respectivamente. No se informaron anomalías clínicamente graves en los análisis de laboratorio o en el electrocardiograma.

Discusión y conclusiones

El prucalopride es un fármaco eficaz para pacientes adultos con estreñimiento crónico, con resultados similares para hombres y mujeres, excepto por algunas diferencias en las tasas de respuesta durante la intervención. El uso de prucalopride se asoció con la mejoría significativa en los síntomas, la calidad de vida y menor uso de tratamiento de rescate. Los beneficios se observaron incluso en sujetos con estreñimiento grave, sin deposiciones espontáneas al inicio del tratamiento. Los resultados del presente análisis confirmaron las conclusiones de metanálisis previos sobre este tema. El prucalopride parece estimular la motilidad gastrointestinal, con aceleración del tránsito gástrico y colónico, por lo que sería especialmente útil en pacientes con estreñimiento crónico relacionado con menor número de contracciones propagadas de amplitud alta. El fármaco tiene un adecuado perfil de seguridad y tolerabilidad, con menor incidencia de efectos adversos cardiovasculares atribuida a su acción selectiva sobre los receptores 4 de la serotonina.

El Prucalopride en el Tratamiento del Estreñimiento Crónico

Título: Role of Prucalopride, a Serotonin (5-HT₄) Receptor Agonist, for the Treatment of Chronic Constipation

Autores: Wong B, Manabe N, Camilleri M

Institución: Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

Fuente: Clinical and Experimental Gastroenterology (3):49-56, May 2010

Traducción textual: Papel del Prucalopride, Agonista del Receptor de Serotonina, en el Tratamiento del Estreñimiento Crónico

Introducción

El estreñimiento crónico es un trastorno gastrointestinal con alta prevalencia, principalmente en las mujeres y los ancianos. Entre los criterios de Roma III, para el diagnóstico de esta enfermedad, se incluyen la cronicidad (últimos tres meses con síntomas y aparición de éstos al menos seis meses antes) y dos o más de los siguientes síntomas que deben estar presentes en al menos el 25% de las deposiciones: menos de tres deposiciones por semana, heces duras, esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta o de obstrucción anorrectal o ambos y necesidad de maniobras para asistir la deposición. La enfermedad afecta del 10% al 15% de la población en los países desarrollados y compromete la calidad de vida relacionada con la salud de manera proporcional a la intensidad de los síntomas. Asimismo, es un problema de salud pública que se asocia con gran impacto económico por los diferentes estudios médicos que se deben realizar para definir el diagnóstico, los tratamientos que se llevan a cabo, la automedicación y

El prucalopride, administrado en dosis de 2 mg diarios (o 1 mg en mayores de 65 años), estimula la motilidad gastrointestinal y colónica, incrementa la frecuencia de las deposiciones y reduce la consistencia de éstas en pacientes con estreñimiento crónico.

el ausentismo laboral. Según la fisiopatología, el estreñimiento se puede clasificar en aquel que cursa con tránsito normal, el de tránsito lento y el trastorno defecatorio.

Revisión de las terapias estandarizadas y desarrollo de nuevos agentes

Los cambios en el estilo de vida, como aumentar la ingesta oral de líquidos y el ejercicio regular, no parecen ser eficaces para aliviar el estreñimiento crónico, excepto en los casos de deshidratación. Otros enfoques terapéuticos son la ingesta de fibras (20 a 25 gr/día por dieta o suplementos), los laxantes osmóticos (como polietilenglicol, leche de magnesia, lactulosa o sorbitol) o estimulantes (como el bisacodilo), los agentes secretorios (como la lubiproston) y los fármacos procinéticos.

Los procinéticos cisapride y tegaserod, agonistas no selectivos del receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 4 (5-HT₄), favorecen la motilidad intestinal y alivian el estreñimiento, pero la falta de selectividad se ha asociado con efectos adversos cardiovasculares, lo que limita su uso. El tegaserod es un agonista de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} y antagoniza los 5-HT_{2B}, lo que podría explicar el mayor riesgo de accidente cerebrovascular y angina de pecho asociados con su utilización. El cisapride inhibe un canal de potasio y puede provocar

alteraciones en la electrofisiología cardíaca, como prolongación del intervalo QT, *torsades des pointes* y taquicardia o fibrilación ventricular, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente o que reciben medicación que inhibe el metabolismo de este fármaco. Por estos motivos, fueron retirados del mercado.

El entrenamiento de retroalimentación biológica es esencial para las alteraciones de la evacuación que provocan estreñimiento crónico; la inercia colónica como causa de tránsito lento grave puede en ocasiones requerir, de ser refractaria al tratamiento, colectomía o ileorrectostomía. A pesar de su uso generalizado, no existen pruebas de la eficacia clínica a largo plazo de los laxantes, y hasta 82% de los pacientes informan falta de eficacia, y 16% se preocupan por los potenciales efectos adversos. Algunos fármacos que se evalúan actualmente para tratar el estreñimiento crónico son los agonistas de la guanilatociclasa C (linaclotida), neurotrofinas como NT-3 y agentes serotoninérgicos, especialmente agonistas 5-HT₄ con propiedades enterocinéticas (prucalopride, velusetrag y ATI-7505).

Farmacología y mecanismo de acción del prucalopride

La estructura molecular del prucalopride es distinta de otros procinéticos serotoninérgicos más anti-

guos, y su afinidad y selectividad por los receptores 5-HT₄ es alta, lo que favorece la neurotransmisión de las neuronas entéricas que estimulan la motilidad gastrointestinal y la secreción mucosa. Este fármaco estimula las contracciones del músculo liso longitudinal colónico al favorecer la liberación de acetilcolina por su acción sobre los receptores 5-HT₄ presinápticos en las neuronas entéricas colinérgicas, y en seres humanos la activación de estos receptores induce además relajación del músculo liso circular colónico, lo que suprime la resistencia a la propulsión.

En perros, la contractilidad del músculo liso longitudinal está aumentada en el colon proximal y reducida en el colon distal, mientras que hay poca relajación del músculo liso circular en el colon proximal y mayor relajación en el colon distal luego del tratamiento con prucalopride. En perros despiertos, en ayunas, este fármaco se asoció además con inducción de contracciones gigantes migratorias colónicas (equivalente de las contracciones propagadas de alta amplitud en los seres humanos, que se encuentran reducidas en individuos con estreñimiento idiopático), que se propagan y facilitan la propulsión del contenido luminal. En ratas en ayunas, la administración de prucalopride se asoció con aumento del tránsito colónico, sin afectar el tránsito gástrico o del intestino delgado, pero en perros este fármaco favorece, además, la contractilidad y el vaciado del estómago.

Luego de la administración de prucalopride por vía oral, el fármaco se absorbe en el tracto gastrointestinal en forma rápida y extensa (93% de biodisponibilidad), y la farmacocinética, que es lineal, no es afectada por la ingesta de alimentos, la edad, el sexo, la etnia o el peso corporal. La unión a proteínas plasmáticas es baja y la mayor parte del fármaco es excretada sin cambios por la orina; el tiempo de vida media de eliminación es de 24

a 30 horas. Las concentraciones plasmáticas de prucalopride son 30% mayores en ancianos (por menor función renal), por lo que se recomienda reducir la dosis a la mitad en estos individuos, así como en aquellos pacientes con depuración de creatinina < 25 ml/min o quienes sufren insuficiencia hepática grave. El potencial del fármaco para provocar interacciones medicamentosas es bajo.

Estudios de eficacia

Estudios farmacodinámicos controlados con placebo revelaron que el tratamiento con 0.5, 1, 2 y 4 mg diarios de este fármaco durante una semana aceleraba el tránsito colónico en individuos sanos, así como el tránsito orocecal, en dosis de 1 mg/día, y el tránsito gastrointestinal total, en dosis de 1 y 2 mg/día; se registraron, además, aumento en la frecuencia de las deposiciones y menor consistencia de las heces, sin efecto rebote luego del abandono del tratamiento. En pacientes con estreñimiento crónico en quienes se excluyeron trastornos evacuatorios, la administración de 4 mg diarios de este fármaco durante una semana o 1 mg diario por cuatro semanas se asoció con vaciado acelerado del estómago y del colon ascendente, y mayor velocidad de tránsito colónico, orocecal y del tracto gastrointestinal. Esto se relacionó, además, con mayor frecuencia evacuatoria y menor consistencia de las heces en individuos con estreñimiento crónico.

En estudios de fase IIB se evaluó la eficacia del prucalopride en dosis de 0.5 a 4 mg/día en sujetos con estreñimiento crónico tratados durante hasta cuatro semanas. En el 32% y el 55% de los pacientes tratados con dosis de 2 y 4 mg/día, respectivamente, el tratamiento se asoció con tres o más deposiciones espontáneas y completas por semana, y la capacidad de tener deposiciones espontáneas aumentó de 1.8 a 3.5 veces cuando el individuo recibía el fármaco, en

comparación con placebo. El prucalopride mejoró, además, la frecuencia de la presión durante las deposiciones, la consistencia de las heces, la sensación subjetiva de estreñimiento y el tiempo transcurrido hasta la primera deposición. En niños de 4 a 12 años, este fármaco redujo el número de días con heces duras y aumentó el número de días con deposiciones.

En el estreñimiento inducido por opioides, el prucalopride aumentó en uno o más las deposiciones semanales en 36% de los individuos, en comparación con 23% en el grupo placebo. En personas con daño medular, el tratamiento con 2 mg diarios incrementó el número de deposiciones semanales y redujo el tránsito colónico, en comparación con placebo, sin modificar la consistencia de las heces. En pacientes con esclerosis múltiple y estreñimiento, 1 a 2 mg diarios de prucalopride redujeron el tiempo necesario hasta la primera deposición y la gravedad del estreñimiento, y aumentaron el número de deposiciones semanales en más de una en 57% de los pacientes tratados, en comparación con 25% en el grupo placebo.

En tres ensayos clínicos importantes en fase III se demostró la eficacia clínica del prucalopride mediante el tratamiento durante 12 semanas, a dosis de 2 o 4 mg diarios, de pacientes con estreñimiento crónico primario en quienes los laxantes no provocaban mejoría sintomática, en comparación con placebo. Se detectó que en 23.6% y 24.7% de los individuos que recibieron 2 y 4 mg del fármaco, respectivamente, había por lo menos tres deposiciones espontáneas y completas por semana durante el tratamiento, en comparación con 11% en el grupo placebo, y también hubo mejoría en el número y el promedio de deposiciones semanales de este tipo, la consistencia de las heces, el tiempo transcurrido hasta la primera deposición espontánea y completa, la sensación de evacuación incompleta, la necesidad

de medicación de rescate, la satisfacción de los pacientes, la eficacia general del tratamiento y los puntajes en las escalas utilizadas. El retratamiento, evaluado como la diferencia en la eficacia en el segundo periodo de cuatro semanas, en comparación con el primero, se asoció con mejor función intestinal y mejoría en los síntomas de los pacientes.

El mantenimiento del tratamiento con prucalopride durante una mediana de un año y hasta 24 meses se asoció con satisfacción sostenida de los pacientes en cuanto a la función intestinal y al tratamiento en general.

Seguridad y tolerabilidad

Si bien el prucalopride se asoció con efectos inotrópicos y cronotró-

picos sobre el corazón, estudios en aurículas de cerdo sugieren que el riesgo cardíaco sería bajo, y en células de aurículas de seres humanos expuestas al fármaco no se observó actividad arrítmica, incluso luego del pretratamiento con antagonistas de receptores adrenérgicos beta. En la cohorte de aproximadamente 4000 individuos tratados con prucalopride no se detectaron efectos adversos cardíacos clínicamente relevantes, y en sujetos sanos se observó mayor frecuencia cardíaca, sin cambios en el intervalo QT corregido. Este fármaco en general es bien tolerado, y los efectos adversos asociados con su uso que se observan más frecuentemente son cefaleas, náuseas, dolor abdominal y diarrea, los que suelen ser leves o moderados y transitorios (aparecen generalmente en

el primer día de tratamiento) y provocan abandono del tratamiento en menos del 8.3% de los casos.

Conclusiones

El prucalopride es un fármaco que activa los receptores 5-HT₄ con alta afinidad, sin interactuar con otros receptores serotoninérgicos, por lo que no tiene efectos adversos cardiovasculares, y en pacientes con estreñimiento crónico incrementa la frecuencia de las deposiciones y reduce la consistencia de las heces al estimular la motilidad gastrointestinal y colónica. Este medicamento parece ser seguro, con pocos efectos adversos y bien tolerado. Se recomienda la administración de 2 mg diarios vía oral, o 1 mg si el paciente es mayor de 65 años.