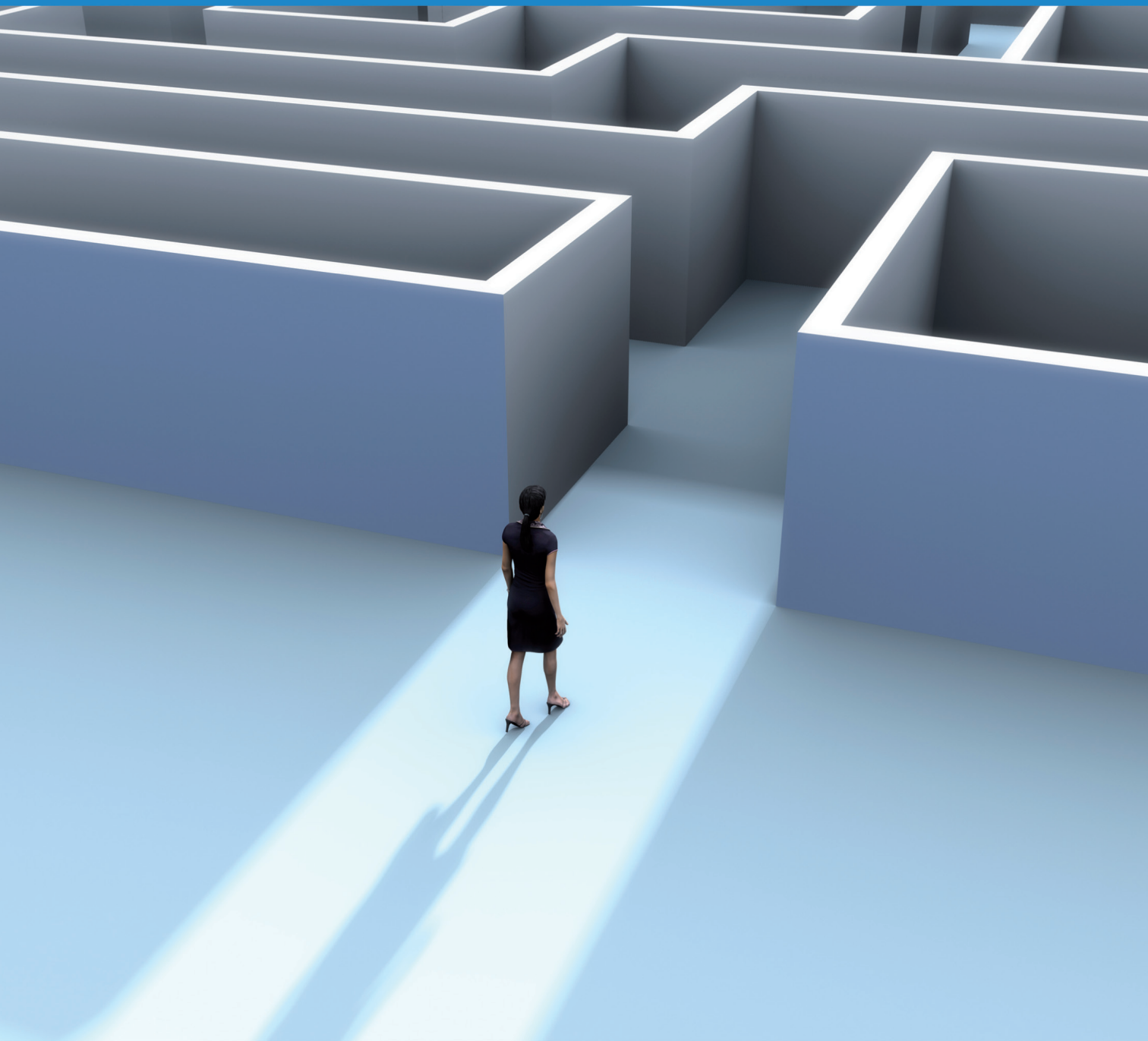


ACTUALIZACIONES

ARGENTIA

EN GASTROENTEROLOGÍA



• 5 TRABAJOS CIENTÍFICOS SOBRE EL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento del Estreñimiento Crónico

Título: Diagnosis and Treatment of Chronic Constipation - A European Perspective

Autores: Tack J, Müller-Lissner S, Fried M y colaboradores

Institución: University Hospitals Leuven, Leuven, Bélgica

Fuente: Neurogastroenterology and Motility 23(8):697-710, 2011

Traducción textual:
Diagnóstico y Tratamiento del Estreñimiento Crónico. Una Perspectiva Europea

Introducción

El estreñimiento es un trastorno muy frecuente y en un cuarto de la población afectada se torna crónico, grave e impacta sobre la calidad de vida. La mayoría de los pacientes tienden a automedicarse, y aun en los casos que buscan asistencia médica, los tratamientos suelen ser insatisfactorios. Se estima que el estreñimiento afecta a entre el 2% y el 27% de la población, según la definición usada. El 12% de las personas a nivel mundial se autocalifican con que padecen estreñimiento. No obstante, la prevalencia del trastorno puede estar subestimada debido a que el 65% de las personas con estreñimiento no buscan atención médica inmediata y se automedican. Hay pocas normas y recomendaciones que orienten el tratamiento del estreñimiento crónico y no siempre incluyen las terapias más recientes. En este artículo se revisan la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento actual del estreñimiento desde una perspectiva europea.

En este artículo se revisan la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento actual del estreñimiento desde una perspectiva europea.

Fisiopatología

El estreñimiento puede ser primario (idiopático) o secundario a otros factores como los orgánicos (cáncer colorrectal, estenosis quirúrgica o isquémica, posinflamatoria, masa extraintestinal); los endocrinos o metabólicos (diabetes mellitus, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, embarazo, entre otros); los neurológicos (lesión de la columna lumbar, enfermedad de Parkinson, paraplejía, esclerosis múltiple, enfermedad de Hirschsprung, por ejemplo); los miogénicos (esclerodermia, distrofia miotónica, entre otros); los anorrectales (fisura anal, enfermedad intestinal inflamatoria, proctitis); las drogas (opioides, agentes antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos, entre otros); la dieta (baja en fibras, deshidratación) y el estilo de vida inactivo.

El estreñimiento puede ser con tránsito lento (frecuente en las mujeres) o con tránsito normal (el subtipo más común) o deberse a una disfunción del piso pelviano (alteración en la coordinación entre el piso pelviano y el esfínter anal). Hay una superposición significativa entre el estreñimiento con tránsito normal y el síndrome de intestino irritable (SII) y entre la disfunción del piso pelviano y el estreñimiento con tránsito lento y normal.

Diagnóstico de estreñimiento crónico

La clasificación de Roma III es el único sistema estandarizado de

criterios diagnósticos basados en los síntomas para los trastornos funcionales gastrointestinales que incluyen el estreñimiento crónico. Para la evaluación del estreñimiento crónico no se recomiendan evaluaciones de laboratorio diagnósticas extensas de rutina ni pruebas fisiológicas. Solamente en las personas que no responden al tratamiento inicial pueden utilizarse tres pruebas fisiológicas para valorar los trastornos anorrectales (defecación disinérgica) como la manometría anorrectal, la prueba de expulsión del balón y los estudios de tránsito colónico.

La colonoscopia se emplea para detectar la presencia de úlceras rectales, inflamación o neoplasias y la radiografía de abdomen permite determinar la cantidad excesiva de materia fecal en el colon. El colon por enema tiene un papel limitado, pero puede identificar el megacolon y el megarrecto.

La manometría anorrectal y la histología de los plexos nerviosos puede utilizarse para confirmar la enfermedad de Hirschsprung. Las causas secundarias de estreñimiento pueden reconocerse por la historia clínica minuciosa y el examen físico, inclusive el tacto rectal. La colonoscopia se recomienda en caso de síntomas de alerta (pérdida de peso, sangre en la materia fecal, anemia, cambio brusco en el hábito intestinal después de los 50 años, dolor abdominal significativo, antecedentes familiares de

cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal) y en las personas de más de 50 años para pesquisar el cáncer colorrectal.

Si hay sospecha de causas metabólicas se puede solicitar cuadro hemático completo, perfil bioquímico, calcio sérico, niveles de glucosa y pruebas tiroideas.

Opciones terapéuticas

Los laxantes permiten disminuir la consistencia de la materia fecal o estimular la motilidad colónica por diversos mecanismos. Hay pocos estudios clínicos bien diseñados, controlados con placebo y enmascarados sobre los laxantes más antiguos, así como comparaciones directas. Si bien en diversas investigaciones se documentaron mejorías en el número de movimientos intestinales por semana y mejoría de algunos síntomas, la mayoría de los ensayos fueron de tamaño reducido y no contaron con criterios de valoración clínicamente relevantes sobre el tratamiento. Tampoco hay pruebas acerca de la superioridad de un laxante sobre otro. Las revisiones sistemáticas de los estudios más antiguos indicaron que las fibras no digeribles aumentaron el número de movimientos intestinales, pero su calidad fue incongruente y la duración del tratamiento usualmente fue de cuatro semanas o menos. Se demostró que los pacientes con tránsito lento o alteraciones defecatorias es poco probable que respondan a las fibras.

La mayoría de los datos comparativos existentes entre la lactulosa y el polietilenglicol (PEG) indicaron una eficacia similar, pero el último se asoció con menor incidencia de vómitos y flatulencias. El PEG demostró ser bien tolerado y eficaz en los pacientes constipados. Los laxantes estimulantes alteran el transporte de electrolitos e incrementan la secreción intraluminal de líquidos cuando se ponen en

contacto con la mucosa al estimular indirectamente los terminales nerviosos sensoriales, con la consiguiente propulsión. Las publicaciones antiguas indicaron que los laxantes estimulantes fueron más eficaces que el placebo. El efecto adverso más frecuente de este tipo de laxantes es el dolor abdominal y los cólicos. En estudios controlados recientes se estableció la eficacia de la retroalimentación en el tratamiento del estreñimiento crónico en las personas con trastornos defecatorios, pero su eficacia fue inferior en aquellas con tránsito lento.

Nuevas opciones terapéuticas para el estreñimiento

La lubiprostona activa los canales de cloro para incrementar la secreción intestinal de líquido. Su mecanismo exacto de acción se desconoce, pero puede involucrar a los canales de cloro tipo 2, los canales de cloro reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística y los receptores de prostaglandinas acoplados a la proteína G. Este agente produjo un incremento significativo en la frecuencia de movimientos intestinales y el alivio de los síntomas relacionados con el estreñimiento, en comparación con el placebo. Fue aprobado en 2006 por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos para el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico en los adultos, y del SII con predominio de estreñimiento en 2008; no obstante, no está aprobado en Europa, con excepción de Suiza.

Los agonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT₄) estimulan estos receptores en las interneuronas del sistema nervioso entérico para mejorar el reflejo peristáltico, con eficacia en el estreñimiento crónico. La serotonina es un componente crítico en la regulación de la motilidad intestinal,

la sensibilidad visceral y la secreción intestinal al actuar sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT₄. Los agonistas más antiguos de los receptores de 5-HT₄, como la cisaprida y el tegaserod, tienen poca selectividad y un perfil de efectos adversos, principalmente cardiovasculares, que restringieron su uso clínico. El prucalopride es un agonista con alta selectividad para el receptor de 5-HT₄, con una selectividad de 150 veces, lo que lo diferencia de la cisaprida.

En tres ensayos aleatorizados, controlados, grandes, en fase III, con un total de 1977 pacientes (1750 mujeres) con estreñimiento crónico grave por un mínimo de 6 meses, se demostró que 2 mg de prucalopride produjeron una mejoría significativa en la función intestinal en hasta un 69% de los pacientes. Este agente aceleró el vaciamiento gástrico, el tránsito lento del intestino delgado y del colon y el vaciamiento del colon ascendente en personas con estreñimiento funcional. El tratamiento con este fármaco mejoró significativamente la satisfacción del usuario y su calidad de vida. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefaleas, náuseas, diarrea y dolor abdominal, de características leves y que desaparecen después del primer día de terapia, sin efectos cardiovasculares.

El prucalopride demostró ser eficaz en los ancianos y en el estreñimiento inducido por opioides. En octubre de 2009, el prucalopride recibió la aprobación de la Unión Europea para el tratamiento del estreñimiento crónico en las mujeres que fracasaron con la terapia con laxantes. Además, tiene potencial terapéutico en los trastornos de hipomotilidad del tracto gastrointestinal superior e inferior. Están en evaluación nuevos tratamientos como los antagonistas de los receptores opioides μ para el estreñimiento inducido por opioides y el

íleo posoperatorio; la linaclotida, un agonista de los receptores de guanilatociclasa C, que estimula la secreción intestinal de líquidos y el tránsito y otros agonistas de 5-HT₄.

Conclusiones

El estreñimiento es un trastorno frecuente, a menudo crónico, con síntomas que pueden ser graves y afectar la calidad de vida. Si bien se cuenta con diversos trata-

mientos laxantes, con frecuencia no producen un alivio sintomático adecuado. La eficacia de los laxantes antiguos es limitada y, debido a las pocas normas terapéuticas existentes, el tratamiento generalmente es empírico. Ante el fracaso de medidas como una dieta rica en fibras, modificaciones en el estilo de vida y los laxantes tradicionales, los agentes que estimulan la motilidad con

un nuevo mecanismo de acción pueden aportar un beneficio terapéutico. Al respecto, el agonista del receptor serotoninérgico 5-HT₄, prucalopride, aprobado por la Unión Europea, demostró incrementar la motilidad colónica y puede constituir una opción clínica valiosa para los pacientes con alivio incompleto de los síntomas con los laxantes o que no están satisfechos con su terapia actual.

El Prucalopride en Mujeres con Estreñimiento Crónico

Título: Efficacy and Safety of Oral Prucalopride in Women with Chronic Constipation in whom Laxatives have Failed: an Integrated Analysis

Autores: Tack J, Quigley E, Kerstens R y colaboradores

Institución: Catholic University of Leuven, Leuven; University College Cork, Cork, Irlanda

Fuente: United European Gastroenterology, 1(1):48-59, 2013

Traducción textual: Eficacia y Seguridad del Prucalopride por Vía Oral en Mujeres con Constipación Crónica sin Respuesta a Laxantes. Análisis Integrado

Introducción

Se considera que el estreñimiento no es sólo la reducción de la frecuencia de la catarsis sino un cuadro asociado con varios síntomas, y representa un trastorno gastrointestinal frecuente y muchas veces crónico. Tradicionalmente, el diagnóstico se basa en los criterios de Roma III, con al menos dos o más de los siguientes trastornos que duran al menos tres meses (con aparición de los síntomas seis meses antes del diagnóstico): menos de tres deposiciones por semana o que al menos el 25% de las defecaciones requieran esfuerzo o con heces duras o grumosas; sensación de evacuación incompleta; sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal, o bien requerimiento de maniobras manuales para facilitar la defecación.

En general, el tratamiento comienza con modificaciones en la dieta o el estilo de vida, y si éstas fracasan se indican laxantes, que actúan mediante diversos mecanismos. Muchos de estos fármacos no están dirigidos a la causa subyacente del cuadro ni alivian en forma

El uso de 2 mg de prucalopride una vez por día durante 12 semanas es una intervención eficaz para tratar mujeres con estreñimiento crónico refractarias al uso de laxantes, con un perfil adecuado de seguridad y tolerancia.

eficaz los síntomas relacionados con el estreñimiento (como la hinchazón, el dolor, las heces duras o la sensación de evacuación incompleta).

Al respecto, existen pocos ensayos clínicos controlados que confirmen la eficacia de las terapias tradicionales y hayan incluido un número adecuado de pacientes, seguidos durante largo tiempo.

El prucalopride es un agonista selectivo y con alta afinidad para el receptor tipo 4 de la serotonina, y se asocia con actividad procinética gastrointestinal; difiere de fármacos como el cisapride o el tegaserod, que se relacionaban con más efectos adversos no relacionados con el mecanismo de acción. El prucalopride estimula las contracciones colónicas, especialmente las propagadas de amplitud alta relacionadas con la defecación. Está aprobado en Europa para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico, en dosis de 2 mg una vez por día, en mujeres en las que el uso de laxantes no haya sido eficaz para aliviar adecuadamente el cuadro.

En tres ensayos clínicos en fase III que incluyeron hombres y mujeres con estreñimiento crónico se observó que la administración de este fármaco una vez por día durante 12 semanas se asociaba con mejoría en la función intestinal, los síntomas de la constipación y la satisfacción del paciente con la función intestinal y el tratamiento.

En estos estudios se evaluaron tanto parámetros objetivos, como el número de deposiciones por día, como subjetivos, como la sensación de evacuación completa, por lo que se demostraron resultados importantes para el paciente.

El objetivo del presente análisis fue evaluar la eficacia y seguridad de esta estrategia en mujeres en las que los laxantes no hayan sido útiles para mejorar el cuadro.

Métodos

Se incluyó información de tres ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo, de grupos paralelos, en los que tras dos semanas sin recibir fármacos se aleatorizó a los hombres y mujeres incluidos para recibir placebo o bien 2 o 4 mg diarios de prucalopride durante 12 semanas. En el presente análisis se incluyeron únicamente aquellos individuos tratados con 2 mg del fármaco o que recibieron placebo.

Se permitió que los pacientes en quienes no hubiera deposiciones durante tres o más días consecutivos tomaran bisacodilo como medicación de rescate, en dosis de 15 mg como máximo (con aumentos en caso de que un médico lo autorizara), y si esta estrategia no era eficaz se permitió el uso de enemas. En todos los estudios los pacientes eran mayores de 18 años, no estaban internados y tenían el antecedente de estreñimiento crónico,

con heces duras o muy duras, sensación de evacuación incompleta o esfuerzo para la catarsis en por lo menos el 25% de las deposiciones. Se consideraron espontáneas las deposiciones que aparecieron más de 24 horas después del último uso de laxantes o enemas. Se excluyeron los pacientes con estreñimiento secundario a otras causas. Se compararon los resultados de los hombres y mujeres incluidos en los estudios con las mujeres en las que los laxantes no hubieran sido eficaces. Se solicitó a los participantes que registraran en un diario el uso de medicación, la frecuencia de las deposiciones y las características de las heces. Se registraron los efectos adversos mediante evaluación de los signos vitales, examen físico, pruebas de laboratorio y parámetros de electrocardiograma. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, análisis de covarianza y diagramas de árbol, y se consideraron significativos valores de $p < 0.05$. Se analizaron las proporciones de pacientes que lograron 3 o más deposiciones espontáneas completas semanales o un aumento en 1 o más deposiciones espontáneas respecto de la frecuencia inicial, el promedio de deposiciones semanales, sin esfuerzo ni sensación de evacuación incompleta, la mediana de tiempo hasta la primera deposición espontánea completa luego de la toma del fármaco y el promedio de dosis de bisacodilo ingeridas por semana.

Resultados

Se incluyó en los estudios un total de 1999 hombres y mujeres, que recibieron placebo o bien el fármaco una vez por día; 22 abandonaron antes del inicio del tratamiento, mientras que 3 no llevaron registros útiles para evaluar la eficacia de la intervención, por lo que fueron excluidos del análisis. Del

total de pacientes restantes, 1396 eran mujeres en las que los laxantes no habían sido eficaces. Del total de pacientes, 657 y 661 personas recibieron 2 mg del fármaco y placebo, respectivamente, y en el grupo de mujeres refractarias a los laxantes estos números fueron 458 y 478, en ese orden.

Casi el 90% de los individuos en ambas muestras completaron el estudio, y la principal causa de abandono del ensayo fueron los efectos adversos (3.8% a 6.2% de los casos).

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las características demográficas y del estreñimiento previo al inicio del estudio. Entre el 90.1% y el 92.5% de los individuos eran de origen caucásico; la media de edad fue de 44.5 a 46.3 años y la media de la duración del estreñimiento era de 19.6 a 20.8 años.

Los principales síntomas relacionados con el estreñimiento eran la baja frecuencia de defecación, la hinchazón y el dolor abdominal, la sensación de evacuación incompleta, el esfuerzo en la defecación y las heces duras. La mayoría de los pacientes utilizaba una combinación de medidas dietarias, agentes para formar volumen o laxantes para tratar el estreñimiento, y el 3.2% y 3.6% de ellos (en el total y en el grupo de mujeres refractarias a los laxantes, respectivamente) llevaba a cabo medidas dietarias como único tratamiento.

Entre el 82.4% y el 84.3% de los pacientes informaron que el promedio de catarsis espontáneas por semana era no mayor de 1, y el 58.2% al 62.2% de los participantes informaron que no tenían deposiciones espontáneas. El 60% de los individuos comunicó que el estreñimiento que presentaban era de grave a muy grave.

En ambas poblaciones, la proporción de individuos con un promedio de tres o más deposiciones es-

pontáneas por semana durante las 12 semanas de tratamiento fue significativamente mayor ($p < 0.001$) en los grupos tratados con prucalopride, en comparación con el placebo (24.4% contra 11.0% en el total y 24.7% contra 9.2% en las mujeres refractarias a los laxantes, respectivamente).

La proporción de sujetos con incremento en una o más deposiciones espontáneas completas por semana fue significativamente mayor cuando se administró el fármaco, en comparación con placebo (43.5% contra 24.8% en el total y 44.2% contra 22.6% en el otro grupo, respectivamente), y un incremento en por lo menos una deposición espontánea por semana (66.7% contra 38.4% y 68.3% contra 37.0%, en ese orden).

La tasa general de respuesta según cualquiera de estos criterios fue del 69.7% al 71.0% cuando se administró prucalopride, en comparación con 41.6% a 44.5% cuando se utilizó placebo ($p < 0.001$).

Las diferencias fueron notorias incluso desde la primera semana de la intervención, y se mantuvieron durante todo el período de tratamiento, sin diferencias significativas entre los distintos ensayos clínicos o los grupos evaluados.

El uso del fármaco se asoció con mejoría en la consistencia de las heces, menor esfuerzo defecatorio, mayor número de deposiciones con sensación de evacuación completa, menor número de dosis de bisacodilo y menor mediana del tiempo necesario para la primera deposición espontánea luego del inicio de la intervención, en comparación con el placebo.

Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales (náuseas 20.1% frente a 10.9% en el grupo placebo; dolor abdominal 12.7% frente a 10.0% en el grupo placebo; diarrea 13.3% frente a 4.8% en el grupo placebo) y cefaleas. Una proporción significativamente mayor

de individuos en el grupo tratado con prucalopride presentó efectos adversos en el primer día del tratamiento, en comparación con el grupo placebo (28.4% contra 6.5%, respectivamente), sin diferencias considerables entre los grupos cuando se excluyó el primer día de tratamiento. La mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados (con 1% a 3% de efectos adversos serios), y se consideró poco probable que se debieran al tratamiento. El 13.1% de los pacientes que recibieron el fármaco abandonaron el estudio, y en el 6.2% de los casos la causa fueron efectos adversos, en com-

paración con el 12.7% y el 3.8% en el grupo placebo.

Discusión y conclusiones

Los resultados del presente análisis indican que el uso de 2 mg de prucalopride una vez por día durante 12 semanas es una intervención eficaz para tratar mujeres con estreñimiento crónico refractarias al uso de laxantes, con un perfil adecuado de seguridad y tolerancia, en forma similar al total de pacientes que recibieron este fármaco. Estas mujeres presentaban estreñimiento grave de, en promedio, 20 años de evolución, y el 70% de ellas informaron mejoría clínica-

mente importante en la frecuencia de deposiciones espontáneas asociada con el uso de prucalopride, incluso desde la primera semana de tratamiento y en forma sostenida.

Las respuestas tempranas predijeron la eficacia de la intervención durante todo el estudio, pero la falta de adhesión terapéutica se asoció con menor utilidad del fármaco.

Los principales efectos adversos detectados fueron gastrointestinales y cefaleas. Los autores concluyen que el prucalopride es eficaz para tratar el estreñimiento en las mujeres refractarias al uso de laxantes.

Eficacia a Largo Plazo de Prucalopride en el Estreñimiento Crónico

Título: Clinical Trial: The Efficacy of Open-Label Prucalopride Treatment in Patients with Chronic Constipation - Follow Up of Patients from the Pivotal Studies

Autores: Camilleri M, Van Outryve M, Vandeplassche L y colaboradores

Institución: Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

Fuente: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 32(9):1113-1123, 2010

Traducción textual: Ensayo Clínico Abierto sobre la Eficacia del Tratamiento con Prucalopride en Pacientes con Estreñimiento Crónico: Seguimiento de Pacientes en Estudios Decisivos

Introducción

El estreñimiento crónico es un trastorno de la motilidad gastrointestinal que afecta a unos 80 millones de personas a nivel mundial, y tiene impacto negativo sobre la calidad de vida percibida por los pacientes. Se define estreñimiento como la presencia de deposiciones poco frecuentes, pero los individuos suelen informar, además, síntomas y signos como esfuerzo para la catarsis, hinchazón, distensión y malestar abdominal, sensación de evacuación incompleta y heces duras o grumosas. En una encuesta estadounidense se detectó que el 50% de las personas afectadas no estaban satisfechas completamente con los medicamentos recibidos para este cuadro gastrointestinal (especialmente laxantes), principalmente por falta de eficacia.

En otra investigación se encontró que un tercio de los sujetos con estreñimiento crónico no recibían medicación para este trastorno, y sólo el 27% de los que sí lo

El tratamiento con prucalopride en pacientes con estreñimiento crónico se asocia con una mejoría que se mantuvo con tratamientos de hasta 18 meses y con una menor necesidad de tomar laxantes. Los efectos secundarios gastrointestinales y la cefalea son más frecuentes al principio del tratamiento.

hacían estaban satisfechos por el tratamiento.

Los movimientos del bolo fecal en el colon se deben a las contracciones propagadas de amplitud alta (CPAA), que aparecen alrededor de seis veces por día, generalmente al despertar y en los 30 minutos posteriores a la ingesta. En individuos con estreñimiento se observan considerablemente menos contracciones de este tipo en comparación con controles sanos, y el tránsito colónico está enlentecido, especialmente en el colon proximal.

El prucalopride es un agonista selectivo de los receptores tipo 4 de la serotonina con alta afinidad, que fue aprobado en Europa para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres en las que los laxantes no eran útiles para mejorar adecuadamente la alteración. Las dosis aprobadas son de 1 mg una vez por día en ancianos, y 2 mg una vez por día en adultos. Este fármaco se asoció con actividad procinética importante, y en estudios *in vitro* de tejidos aislados de tracto gastrointestinal de ratas, perros y cobayos, se observó que estimula la actividad contráctil. En estudios en animales vivos se detectó que el prucalopride inducía contracciones migrantes colónicas amplias en perros en ayunas, y en seres humanos estimula las CPAA y acelera el tránsito colónico en

voluntarios sanos y pacientes con estreñimiento.

En tres ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo y en fase III, el uso de 2 o 4 mg/día de prucalopride durante 12 semanas en individuos con estreñimiento crónico se asoció con mayor proporción de individuos con ≥ 3 deposiciones espontáneas completas por semana y aumento en ≥ 1 de estas deposiciones por semana con respecto al inicio del estudio, en comparación con los controles. La satisfacción de los pacientes y la función intestinal también fueron significativamente mejores en quienes recibieron el fármaco, y la eficacia del uso de 2 mg fue similar a la del tratamiento con 4 mg de prucalopride. Se invitó a los pacientes que hubieran completado estos tres estudios para continuar recibiendo el fármaco en dos estudios abiertos de seguimiento, y en el presente informe se describen los resultados en cuanto a la satisfacción de los participantes con el tratamiento y sus deposiciones, los patrones de uso de prucalopride y laxantes y las causas de abandono de la terapia.

Métodos

Se incluyeron pacientes con estreñimiento crónico (≤ 2 deposiciones completas espontáneas por semana con sensación de esfuerzo o evacuación incompleta, o heces

de consistencia aumentada) que hubieran completado los ensayos clínicos descritos previamente, con edad ≥ 18 años; se excluyeron las embarazadas o mujeres que estuvieran amamantando. Los individuos continuaron el tratamiento con prucalopride hasta 24 o 36 meses, con dosis inicial de 2 mg con ajustes hasta 4 mg según la eficacia y la tolerabilidad de la intervención, o bien con una dosis inicial de 1 mg, con posibilidades de ajuste de la dosis hasta 4 mg una vez por día. Se permitió interrumpir el tratamiento a discreción del paciente, y se les sugirió no utilizar laxantes, enemas u otros fármacos que interfirieran con la función intestinal (excepto por la posibilidad de usar 5 mg de bisacodilo en uno de los estudios, o bien enemas, en caso de que el paciente no hubiera tenido deposiciones en 3 o más días consecutivos). Se programaron consultas de control cada 3 meses, en las que los pacientes completaron cuestionarios de evaluación del estreñimiento y la calidad de vida (PAC-QOL, *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*), método validado que considera cinco ítems (cada uno con puntaje de 0 a 4, de mayor a menor satisfacción con el tratamiento) relacionados con el estreñimiento. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de la *t* de Student.

Resultados

De los 1691 individuos que completaron los estudios de 12 semanas, 1455 (34.0% habían recibido antes placebo, y el resto el fármaco) continuaron el tratamiento con prucalopride; el 91.6% eran caucásicos, el 90.2% eran mujeres, la media de edad fue de 46.7 años (entre 18 y 86) y la media de la duración del estreñimiento al inicio de los estudios a doble ciego fue de 15 años (el 30.5% presentaba estreñimiento hacía más de 20

años). La media de la duración de los estudios de seguimiento fue de 450 días (14.8 meses, entre 1 y 1034 días), y había información del seguimiento durante 12, 18 y ≥ 24 meses de 788, 516 y 216 pacientes, respectivamente. La mediana del número de días de tratamiento con prucalopride fue de 308 días (10 meses), y 961 pacientes habían recibido previamente este fármaco durante los estudios de 12 semanas, por lo que se calculó la exposición total de 1464 paciente-años. En el período de seguimiento, el 30.2% y el 52.3% de los individuos usaron 2 y 4 mg/día del fármaco, en ese orden, la mayoría de las veces.

Se detectó que había niveles altos de insatisfacción (3.27 a 3.30 en la escala de 0 a 4 en todos los grupos) antes de comenzar los estudios de 12 semanas, mientras que durante el tratamiento a doble ciego, el uso de prucalopride se asoció con una mejoría a puntajes de 2.40 y 2.34 (para dosis de 2 y 4 mg/día del fármaco, respectivamente), en comparación con 2.93 en quienes recibieron placebo. En los estudios abiertos de seguimiento se detectó que esta mejoría se mantenía en el tiempo, al menos hasta los 18 meses de tratamiento con prucalopride. El uso de este fármaco también se vinculó con una mejoría en la satisfacción en los primeros 3 meses en individuos que habían recibido previamente placebo, y esta mejoría fue estable en el seguimiento posterior. Entre el 43.4% y el 67.4% de los pacientes informaron una mejoría clínicamente importante en ≥ 1 punto durante los 18 meses de seguimiento. En promedio, el abandono del tratamiento se asoció con menor satisfacción con la terapia, y la interrupción en los primeros 3 meses se relacionó con menor satisfacción con las deposiciones y el tratamiento, en comparación con quienes abandonaron la inter-

vención posteriormente. Entre el 40.8% y el 50% de los pacientes no requirieron laxantes durante el período de extensión, y los puntajes de satisfacción mejoraron significativamente en comparación con el inicio del tratamiento en individuos que requirieron o no estos fármacos. Los pacientes que usaron laxantes, en promedio, estuvieron menos satisfechos en relación con los que no los usaron.

En total, 647 (44.5%) sujetos abandonaron el estudio sólo cuando éste finalizó, y el 20.1%, 14.0% y 8.0% lo habían hecho previamente por respuesta insuficiente, retiro del consentimiento y efectos adversos, respectivamente. Un 6.9% de los pacientes se perdió durante el seguimiento y el 4.1% abandonó por otras causas (falta de adhesión, no ser elegibles o curación del cuadro). En los primeros 9 meses de seguimiento, la principal causa de abandono fue la respuesta insuficiente, el retiro del consentimiento y la presencia de efectos adversos, mientras que luego del primer año fue el cierre del estudio. La mitad de los 409 individuos que abandonaron el estudio por respuesta insuficiente o efectos adversos (51.4% y 49.6%, respectivamente) lo hicieron durante los primeros 3 meses de intervención abierta; de los 961 que habían recibido previamente prucalopride, 198 abandonaron en la etapa de seguimiento por respuesta insuficiente y 24 por efectos adversos presentes en los primeros 3 meses. De los 252 que respondieron en los estudios aleatorizados, sólo el 10.3% abandonó por falta de respuesta en la extensión. De los 494 sujetos que habían recibido placebo previamente, 34 abandonaron en el seguimiento por efectos adversos que aparecieron en los primeros 3 meses (especialmente dolor abdominal, diarrea, náuseas y cefaleas, los más frecuentemente mencionados

por el 74.1% de los sujetos que abandonaron por esta causa). La mayoría de los efectos adversos se observaron en individuos que previamente habían recibido placebo, y en la mitad de ellos aparecieron en el primer o segundo día de tratamiento. La frecuencia de abandono por efectos adversos tras 3 meses fue menor, entre el 0.6% y el 1.7%.

Discusión y conclusiones

El uso de prucalopride se asocia con alivio en los síntomas de estreñimiento crónico por modular la motilidad colónica y es importante estudiar su rendimiento en estudios de largo plazo, puesto que se trata de una enfermedad crónica

que probablemente requiera tratamiento durante mucho tiempo. La mayoría de los individuos tratados inicialmente durante 12 semanas decidieron continuar con el tratamiento, debido a su satisfacción con el uso de prucalopride. Se utilizó el cuestionario validado PAC-QOL para medir la satisfacción de los pacientes y se observó que la mejoría encontrada en el corto plazo con respecto al placebo se mantenía durante 18 meses. Casi la mitad de los individuos no requirieron laxantes para mejorar la función intestinal; en ellos los puntajes de satisfacción eran mayores en comparación con quienes debieron recibir estos fármacos. El 20.1% y el 8.0% de los pacientes

abandonaron en el período de seguimiento debido a falta de respuesta y efectos adversos, respectivamente, especialmente en los primeros 3 meses de seguimiento y cuando se había administrado placebo durante las 12 semanas de los estudios iniciales.

Los autores concluyen que el uso de prucalopride se asocia con mejoría en la satisfacción de los pacientes con sus deposiciones y el tratamiento durante hasta 18 meses. La mitad de los sujetos no requieren laxantes cuando reciben este fármaco. Los efectos adversos gastrointestinales y la cefalea pueden provocar el abandono del tratamiento, pero son más frecuentes durante los primeros días.

Prucalopride

Título: Prucalopride

Autor: Frampton J

Institución: ADIS, Auckland, Nueva Zelanda

Fuente: Drugs 69(17):2463-2476, 2009

Traducción textual: Prucalopride

Introducción y métodos

Entre el 10% y el 15% de las personas presentan estreñimiento, un cuadro gastrointestinal muchas veces crónico que se observa con más frecuencia en mujeres y en ancianos (hasta 50% en los hospitalizados y 20% en los que viven en sus casas). Los síntomas de estreñimiento incluyen deposiciones poco frecuentes (< 3 por semana), sensación de evacuación incompleta, esfuerzo defecatorio, heces duras o grumosas e hinchazón abdominal, y este cuadro afecta negativamente la calidad de vida relacionada con la salud, en forma proporcional a la gravedad del estreñimiento y con un impacto económico importante. Los métodos tradicionales de tratamiento incluyen el uso de suplementos dietarios con fibra y laxantes, pero muchos individuos no están satisfechos con esta estrategia, principalmente por la falta de eficacia y poco alivio a largo plazo. Algunos tipos de laxantes pueden provocar malestar y ser difíciles de administrar.

Existen tratamientos nuevos para el estreñimiento crónico, como los activadores de canales de cloro (lubiproston), los agonistas de la guanilato ciclasa C (linaclotida) y los fármacos serotoninérgicos con propiedades enterocinéticas, diri-

El uso de 2 mg/día vía oral de prucalopride es eficaz para el tratamiento del estreñimiento crónico, y en ancianos o individuos con insuficiencia renal o hepática grave se sugiere iniciar con dosis de 1 mg. Este fármaco se vinculó con mejoría en la defecación y los síntomas asociados con ésta, con mayor satisfacción de los pacientes con el tratamiento y la función intestinal y mejor calidad de vida.

gidos específicamente a mejorar el trastorno en la motilidad gastrointestinal que provoca el estreñimiento. La cisaprida y el tegaserod son dos agonistas del receptor 4 de serotonina, no selectivos, que interactúan con otros receptores y se han asociado con efectos adversos cardiovasculares. El prucalopride es el primer agonista selectivo con alta afinidad por este receptor, que potencialmente evitaría estas complicaciones. El objetivo del presente artículo fue describir las propiedades farmacológicas del prucalopride y su eficacia clínica y tolerabilidad para el tratamiento del estreñimiento crónico. Se realizó una búsqueda en bases de datos informatizadas y se revisaron además las referencias de los artículos identificados.

Perfil farmacodinámico y farmacocinético

La estructura del prucalopride es diferente de otros procinéticos serotoninérgicos, y en voluntarios sanos y pacientes con estreñimiento crónico se confirmaron sus efectos sobre la función gastrointestinal. En los distintos estudios se probaron dosis de 0.5 a 4 mg una vez por día, con duración del tratamiento de 1 a 12 semanas. La mayoría de los individuos tratados eran mujeres. Este fármaco es un agonista selectivo, específico y potente, del receptor 4 de la serotonina, tanto

para la isoforma 4a como para la 4b, sin acción anticolinérgica, sobre la acetilcolinesterasa o inhibición inespecífica de otros receptores, ni antagoniza los receptores de serotonina 2A, 2B o 3, ni los de motilina o colecistoquinina. El prucalopride es 20 veces menos potente que la cisaprida y 3 veces menos potente que la renzaprida para inhibir los canales de potasio. El prucalopride relaja el músculo circular del recto de perros y el músculo circular del colon de seres humanos por activación de receptores en el músculo liso que modularían la transmisión neuronal en estos tejidos. En voluntarios sanos, el uso de prucalopride durante una semana se asoció con aceleración significativa del tránsito orocecal, colónico y de todo el intestino en comparación con placebo, y con aceleración del vaciamiento proximal del colon. En pacientes con estreñimiento crónico se observó aceleración del tiempo de vaciamiento gástrico, del colon en general y del ascendente; asimismo, el tiempo de tránsito orocecal, colónico y de todo el intestino mejoró cuando se administraron 4 mg/día de prucalopride por una semana o 1 mg diario por 4 semanas, en forma significativa en comparación con placebo. El tratamiento no se vinculó con modificaciones en la función anorrectal de voluntarios sanos o pacientes con estreñimien-

to crónico, en comparación con placebo cuando se administraron 1 o 2 mg diarios del fármaco por 1 o 2 semanas, pero la sensibilidad rectal a la distensión por balón y a la estimulación eléctrica mejoró significativamente cuando se utilizó 1 mg diario de prucalopride por 4 semanas en individuos con estreñimiento crónico. El tratamiento con este fármaco se asoció, además, con una mejoría significativa en la frecuencia de deposiciones, la consistencia de las heces y la sensación de necesidad de defecar en comparación con placebo, además de reducir el tiempo necesario hasta la primera deposición completa espontánea (DCE) en sujetos con estreñimiento crónico. La magnitud del efecto parece ser similar en hombres y mujeres, a pesar de que en los primeros el tiempo de tránsito colónico es menor.

No se observan diferencias significativas en el perfil farmacocinético del prucalopride en individuos con estreñimiento crónico en comparación con voluntarios sanos. El prucalopride se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, con una concentración plasmática máxima a las 2.1 horas de la administración de 2 mg vía oral en sujetos sanos. La farmacocinética de este compuesto es lineal, los alimentos no afectan su biodisponibilidad, es distribuido en forma extensa y tras 3 días del uso de 1 a 20 mg del fármaco por día se observan concentraciones plasmáticas estables. La unión a proteínas plasmáticas es baja, y el metabolismo de este compuesto es limitado (85% del fármaco no es modificado), con eliminación por vía urinaria y en las heces. El tiempo de vida media de eliminación es de 24 a 30 horas, y no hay variaciones importantes en este parámetro según sexo, edad, peso corporal ni etnia. En ancianos la concentración plasmática de prucalopride es un 30% mayor, por lo que se

sugiere comenzar con la mitad de la dosis recomendada en adultos. En pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave (si bien no hay mucha información disponible) también se recomienda reducir la dosis inicial a la mitad. El potencial de interacciones farmacológicas del prucalopride es bajo.

Eficacia terapéutica

En seis ensayos clínicos multicéntricos en fase III, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, de 4 a 12 semanas, se evaluó la eficacia del prucalopride en el tratamiento del estreñimiento crónico. En la mayoría de éstos se incluyeron hombres y mujeres ≥ 18 años (uno solo se realizó con individuos ≥ 65 años únicamente) con ≤ 2 DCE por semana durante al menos 6 meses. Se excluyeron los pacientes con estreñimiento secundario al uso de fármacos, a trastornos endocrinos, metabólicos o neurológicos, a cirugía o a trastornos orgánicos del intestino grueso o megacolon. Los sujetos recibieron 1, 2 o 4 mg del fármaco (con diferencias según cada estudio) por día o bien placebo por vía oral, y no se permitió el uso de laxantes (excepto por dosis ≤ 15 mg de bisacodilo en caso de ≥ 3 días sin deposiciones o bien, si esta intervención no era eficaz, enemas). La mayoría de los participantes eran mujeres, la media de la duración del estreñimiento era de 18 a 23 años, más del 70% de los individuos no estaban conformes con el tratamiento previo y casi la mitad no tenían deposiciones espontáneas.

El uso de prucalopride durante 12 semanas en individuos con estreñimiento crónico se vinculó con una mejoría significativa en la función intestinal, alivio en los síntomas asociados y mayor satisfacción del paciente con la función intestinal y con el tratamiento y la calidad de vida relacionada con la salud. El

uso de dosis de 4 mg/día no parece ser superior a los 2 mg/día. Este fármaco fue superior al placebo (al menos el doble de eficaz) en cuanto a la proporción de pacientes con ≥ 3 DCE por semana durante el período de tratamiento. La proporción de individuos con este resultado en las primeras 4 semanas fue del 23.7% al 33.8%, del 26.6% al 36.3% y del 10.0% al 11.5% en quienes recibieron 2 y 4 mg del fármaco y placebo, respectivamente. Además, el uso de prucalopride se relacionó con mayor proporción de individuos que informaron mejoría en ≥ 1 DCE por semana, en comparación con placebo (al menos el doble de eficacia), incluso desde las primeras 4 semanas. La media del número de DCE por semana, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera DCE desde el inicio del tratamiento, el porcentaje de deposiciones sin esfuerzo defecatorio y con sensación de evacuación completa y el porcentaje de catarsis con consistencia normal de las heces también fueron mejores en quienes recibieron prucalopride. La magnitud del efecto fue similar en hombres y mujeres. El uso de este fármaco se relacionó con menor requerimiento de laxantes o enemas en comparación con placebo, y con una mayor proporción de individuos que informaron que el cuadro era menos grave durante el tratamiento, con menor malestar físico y menor preocupación.

En el estudio, que incluyó sólo a pacientes ancianos, el uso de prucalopride se asoció con una mejoría significativa en la función intestinal, pero no en la proporción de individuos con ≥ 3 DCE por semana en comparación con placebo, aunque con mayor proporción de sujetos con ≥ 1 DCE adicionales por semana. En otro estudio se evaluó el retratamiento con prucalopride y se halló una mejoría considerable en la propor-

ción de sujetos con ≥ 3 DCE y en los que tenían ≥ 1 DCE adicional por semana, en comparación con placebo. En investigaciones sobre la eficacia de este fármaco a largo plazo (hasta 18 o 24 meses), los resultados fueron similares, con mayor satisfacción asociada con el uso de prucalopride.

Tolerabilidad y conclusiones

El tratamiento con ≤ 4 mg/día de prucalopride durante 4 a 12 semanas en sujetos con estreñimiento crónico fue, en general, bien tolerado, si bien una proporción alta de individuos informaron efectos adversos relacionados con el fármaco. Los más frecuentemente comunicados fueron cefaleas, náuseas,

diarrea, dolor o distensión abdominal, vómitos, flatulencia y mareos, y de éstos se consideraron relacionados con el tratamiento la cefalea, la diarrea, las náuseas y el dolor abdominal, en general en el primer día de tratamiento (con menor frecuencia en los días siguientes). La mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados y transitorios, y la tasa de individuos que informaron efectos adversos graves o que abandonaron los estudios por esta causa fue similar entre los grupos. No se detectaron diferencias entre los grupos en cuanto a los signos vitales o el electrocardiograma, incluso cuando se utilizaron dosis altas del fármaco y en ancianos. Los resultados fueron similares en los estudios de largo plazo.

Los autores concluyen que el prucalopride es eficaz para el tratamiento del estreñimiento crónico en mujeres en las que los laxantes no son útiles para aliviar los síntomas completamente.

Se sugiere administrar dosis de 2 mg/día por vía oral.

Se debe reconsiderar esta estrategia si el fármaco no es eficaz tras 4 semanas de tratamiento.

En ancianos o individuos con insuficiencia renal o hepática grave se recomienda comenzar con dosis de 1 mg. Este fármaco se asoció con mejoría en la defecación, alivio de los síntomas asociados con ésta y mayor satisfacción de los pacientes con el tratamiento y la función intestinal y mejor calidad de vida, incluso durante 24 meses.

Eficacia, Tolerabilidad e Impacto sobre la Calidad de Vida de la Administración de Prucalopride en el Estreñimiento

Título: Clinical Trial: The Efficacy, Impact on Quality of Life, and Safety and Tolerability of Prucalopride in Severe Chronic Constipation - a 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Autores: Quigley E, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J

Institución: University College Cork, Cork, Irlanda

Fuente: Alimentary Pharmacology & Therapeutics 29:315-328, 2009

Traducción textual: Eficacia, Tolerabilidad e Impacto sobre la Calidad de Vida de la Administración de Prucalopride en el Estreñimiento Crónico Grave

Introducción

El estreñimiento es un trastorno frecuente, con tasas de prevalencia del 10% a 15% en los países desarrollados y de hasta el 27% en EE.UU., con síntomas que pueden generar incapacidad. La frecuencia del estreñimiento es el doble en las mujeres y aumenta con la edad, especialmente después de los 65 años. Este trastorno suele ser persistente, ya que la mitad de las personas que lo presentan experimentan síntomas por más de 3 años y suelen automedicarse con productos de venta libre, en lugar de buscar atención médica. La falta de eficacia de estos medicamentos es elevada, de hasta un 82% según encuestas, lo que genera insatisfacción en los usuarios. Además de la insatisfacción por la falta de eficacia y, en menor medida, la preocupación por los efectos adversos, el estreñimiento impacta sobre la calidad de vida relaciona-

La administración de 2 mg o 4 mg de prucalopride una vez por día, durante 12 semanas, fue eficaz y bien tolerada, con mejoría de la calidad de vida y de la satisfacción con el tratamiento en pacientes con estreñimiento crónico grave, con fracaso de las terapias previas.

da con la salud, en magnitud similar a lo generado por la diabetes, la hipertensión arterial, la enfermedad cardíaca o la depresión. Los laxantes disponibles demostraron ser más eficaces que el placebo en el alivio de los síntomas a corto plazo, pero hay pocos estudios clínicos aleatorizados, a largo plazo (12 semanas o más). La mayoría de los laxantes no brindan alivio para los síntomas asociados o la fisiopatología subyacente, como las alteraciones en el sistema nervioso entérico o el músculo liso colónico. Las nuevas estrategias terapéuticas para el estreñimiento comprenden los activadores de los canales de cloro, que estimulan la secreción de líquido intestinal; las neurotrofinas y los agentes serotoninérgicos con propiedades enterocinéticas. Se demostró que los agonistas del receptor de serotonina 5-HT₄ (cisaprida, tegaserod, mosaprida) mejoran la motilidad intestinal, pero no son selectivos y pueden interactuar con otros receptores. El prucalopride es el primer agonista selectivo, de alta afinidad por el receptor de 5-HT₄, con efectos enterocinéticos potentes e interacciones mínimas con otros receptores, como 5-HT₁, 5-HT₂ y canales de potasio cardíacos hERG. El prucalopride se elimina sin metabolización extensa, con el consiguiente bajo potencial para interacciones farmacológicas, y las drogas que inhiben el sistema enzimático citocromo P450 no producen un efecto clínicamente relevante sobre sus concentraciones plasmáticas. Los ensayos iniciales demostraron la mejoría significativa en la motilidad y el tránsito colónico, el aumento en la frecuencia de los movimientos intestinales y mayor satisfacción con el uso de prucalopride.

El objetivo de esta investigación en fase III, controlada con placebo, fue evaluar la eficacia de la administración de prucalopride una vez por día, por vía oral, en dosis de 2 mg y 4 mg, en comparación con placebo, durante 12 semanas, para el alivio de los síntomas, la normalización de la función intestinal, la satisfacción del paciente y la mejoría en la calidad de vida en el estreñimiento crónico. También, se determinó la seguridad y la tolerabilidad.

El objetivo de esta investigación en fase III, controlada con placebo, fue evaluar la eficacia de la administración de prucalopride una vez por día, por vía oral, en dosis de 2 mg y 4 mg, en comparación con placebo, durante 12 semanas, para el alivio de los síntomas, la normalización de la función intestinal, la satisfacción del paciente y la mejoría en la calidad de vida en el estreñimiento crónico. También, se determinó la seguridad y la tolerabilidad.

Materiales y métodos

El diseño del estudio fue multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de gru-

pos paralelos, y consistió en un período de preinclusión de 2 semanas con placebo, seguido de 12 semanas de tratamiento con prucalopride o placebo. Participaron 41 centros de los EE.UU., entre mayo de 1998 y mayo de 1999. Se incluyeron personas mayores de 18 años, con antecedentes de estreñimiento crónico en los últimos 6 meses; el estreñimiento no debía ser secundario a drogas, cirugía o trastornos orgánicos del intestino grueso, entre otros. El estreñimiento crónico se definió como 2 o menos movimientos intestinales completos espontáneos por semana en los últimos 6 meses, o más de 2 con una o más de las siguientes características: heces duras por lo menos el 25% de las veces, sensación de evacuación incompleta por lo menos el 25% de las veces y esfuerzo defecatorio por lo menos el 25% de las veces. No se permitió el uso de tratamientos de rescate dentro de las 48 horas anteriores o posteriores a la administración de la droga en estudio.

Los participantes fueron divididos al azar para recibir 2 mg o 4 mg de prucalopride o placebo una vez por día, antes del desayuno. Los pacientes confeccionaron diarios sobre la ingesta de la droga, el uso de laxantes y los detalles de los movimientos intestinales. Se consideró que el movimiento intestinal fue espontáneo si se produjo más de 24 horas después de la ingesta del último laxante. Se realizó una evaluación general del paciente sobre la gravedad del estreñimiento en las últimas 2 semanas y la eficacia del tratamiento con escalas de Likert de 5 puntos a las 2, 4, 8 y 12 semanas. Los puntajes más altos indicaron mayor gravedad del estreñimiento y mayor eficacia del tratamiento. La gravedad del estreñimiento también se registró al inicio. Los participantes completaron el cuestionario *Patient Assessment of Constipation*

Symptoms al inicio y a las 2, 4, 8 y 12 semanas. La gravedad de los síntomas relacionados con el estreñimiento se evaluó con una escala de Likert de 5 puntos y los síntomas se agruparon en tres subescalas: síntomas rectales y síntomas abdominales y heces. Los puntajes más altos reflejaron mayor gravedad. El estado general y la calidad de vida relacionada con la salud se determinaron al inicio y a las 4 y 12 semanas con el cuestionario validado *Patient Assessment of Constipation-QoL* (PAC-QoL) y *Medical Outcomes Study Short-Form 36* (SF-36). Los puntajes más altos en el PAC-QoL reflejaron empeoramiento o insatisfacción y los más altos en el SF-36 indicaron una mejor calidad de vida. Los efectos adversos se registraron a las 2, 4, 8 y 12 semanas, y los signos vitales, en esos períodos y al inicio. Al comienzo y a las 4 y 12 semanas se realizaron exámenes físicos, electrocardiogramas y pruebas de laboratorio.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes con 3 movimientos intestinales completos espontáneos o más por semana. Los criterios secundarios de valoración comprendieron la frecuencia de los movimientos intestinales, los síntomas y la calidad de vida relacionada con el estreñimiento y la tolerabilidad.

Resultados

De los 651 pacientes aleatorizados al tratamiento con prucalopride, 641 recibieron el fármaco y se incluyeron en la población para el análisis de eficacia, seguridad y calidad de vida. De ellos, 567 (89%) completaron el estudio y los diarios en las 12 semanas. No hubo diferencias en los datos demográficos entre los grupos. La duración promedio del estreñimiento fue de 22 años, el 44% presentó antecedentes de ausencia de deposiciones espontáneas por semana y el

80% había recibido tratamientos previos sin resultado.

Durante las 12 semanas de tratamiento, significativamente más pacientes en los grupos de prucalopride en dosis de 2 mg y 4 mg alcanzaron el criterio principal de valoración (3 movimientos intestinales completos espontáneos o más por semana) en comparación con placebo. En las 4 primeras semanas de tratamiento, un porcentaje significativamente superior de participantes en los grupos de prucalopride en dosis de 2 mg y 4 mg (29%) alcanzaron el criterio principal de valoración en comparación con placebo (12%). Durante las 12 semanas de estudio, significativamente más pacientes tratados con prucalopride, respecto del placebo, informaron un incremento de un movimiento intestinal completo espontáneo o más por semana. Las personas tratadas con prucalopride estuvieron más satisfechas con el tratamiento y la función intestinal y señalaron una mejoría en la percepción de la gravedad del estreñimiento y de la calidad de vida relacionada con el estreñimiento, en forma significativa, en comparación con el placebo.

Se registraron efectos adversos relacionados con el tratamiento en 173 personas tratadas con prucalopride en dosis de 2 mg, en 163 de las que recibieron la dosis de 4 mg del fármaco y en 140 de las asignadas a placebo. La mayoría de las reacciones adversas fue leve a moderada. No se produjeron muertes durante la investigación. Los efectos adversos más frecuentes (> 10% en cada grupo de dosis de prucalopride fueron las cefaleas, las náuseas, el dolor abdominal, la diarrea y la flatulencia. Estos eventos adversos fueron más comunes en los grupos de dosis de prucalopride respecto del placebo durante el primer día de tratamiento, mientras que, luego, la incidencia fue similar. No hubo

diferencias entre los grupos en la incidencia de efectos adversos graves (2% en cada grupo) o eventos cardiovasculares. No se produjeron modificaciones clínicamente significativas en los signos vitales o los parámetros electrocardiográficos ni de laboratorio.

Discusión y conclusiones

Según los autores, los resultados del presente estudio de 12 semanas de duración indicaron que la administración de 2 mg o 4 mg de prucalopride una vez por día fue eficaz y bien tolerada en pacientes con estreñimiento crónico grave, con fracaso de las terapias previas. Los efectos sobre la función intestinal, los síntomas asociados, la satisfacción con el tratamiento y la calidad de vida se observaron

desde las 4 semanas y se mantuvieron durante las 12 semanas de duración de la investigación. Estos hallazgos fueron congruentes con un estudio previo que informó el logro de 3 movimientos intestinales completos espontáneos o más por semana en el 30.9% y 28.4% de las personas tratadas con prucalopride en dosis de 2 mg y 4 mg, respectivamente, en comparación con el 12% de las que recibieron placebo durante 12 semanas. En este ensayo, la tasa de respuesta, para ambas dosis, fue del 24%, y las tasas para el placebo fueron similares, del orden del 12%.

El prucalopride también mejoró significativamente la consistencia de la materia fecal, redujo el esfuerzo evacuatorio y la sensación de evacuación completa.

Ambas dosis de prucalopride fueron bien toleradas y los efectos adversos más frecuentes relacionados con la terapia (cefaleas, dolor abdominal, náuseas y diarrea) se produjeron principalmente durante el primer día de tratamiento.

En conclusión, el tratamiento con prucalopride produjo una mejoría significativa en los síntomas asociados con la estreñimiento crónica y normalizó la función intestinal en comparación con placebo en pacientes con antecedentes de estreñimiento por 22 años y fracaso de los tratamientos previos. También, el prucalopride mejoró la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento y la función intestinal. Los efectos se sostuvieron durante las 12 semanas que duró la investigación, con buena tolerabilidad.