



 **PRUCAL**[®]
PRUCALOPRIDE

**Eficacia y seguridad del prucalopride
para el tratamiento de la constipación crónica**

 **SIEGFRIED**

Eficacia y Seguridad del Prucalopride para el Tratamiento de la Constipación Crónica

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo: *Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials*

de: Sajid M, Hebbar M, Phillipose Z y colaboradores integrantes de: Worthing General Hospital, Worthing, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por: *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 22(3):412-422, Jul 2016

El prucalopride es un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento de la constipación crónica. El uso de este agente puede considerarse en los pacientes con esta afección que no responden al tratamiento con laxantes.

Introducción

La constipación crónica (CC) puede ser primaria (funcional) o secundaria. La constipación funcional se define según los criterios de Roma III y se clasifica en CC con tránsito normal, CC con tránsito lento y CC con trastornos de la defecación. La diabetes tipo 2, el hipotiroidismo, la depresión y el uso de ciertos fármacos, como los opiáceos, los antidepresivos y los bloqueantes de los canales de calcio, son algunas de las causas de la CC secundaria. El abordaje de los enfermos con CC es complejo; al comienzo se indican cambios en el estilo de vida; cuando esta intervención no es eficaz, los pacientes suelen utilizar diferentes tipos de sustancias con efectos laxantes. Diversos trabajos demostraron que el tratamiento con cisaprida, un procinético intestinal, reduce la necesidad de utilización de laxantes de primera o de segunda línea; sin embargo, el fármaco no ejerce efectos sobre la peristalsis en los pacientes con CC idiopática. El tegaserod, un agonista selectivo de los

receptores de 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT₄), es más eficaz que el placebo para aliviar los síntomas de la CC, como lo confirmaron los resultados de una revisión sistemática.*

El prucalopride es otro agonista de los receptores 5-HT₄ y el único fármaco recomendado por el *National Institute for Health Care Excellence* (NICE) para el tratamiento de la CC en las mujeres. En el presente metanálisis se describen los efectos del prucalopride en la CC a partir de datos provenientes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Materiales y métodos

Los artículos, publicados hasta 2015, se identificaron mediante una búsqueda bibliográfica en Medline, Embase, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y *Cochrane Colorectal Cancer Group Controlled Trial Register*, entre otras fuentes. En el análisis combinado de las variables continuas se aplicó la diferencia promedio estandarizada (DPE); las variables combinadas se expresaron como *odds ratios* (OR). El criterio principal de valoración fue la incidencia de movimientos intestinales espontáneos (MIE) por semana, en tanto que los efectos adversos del tratamiento fueron el criterio secundario. La calidad de los estudios se determinó con los métodos de Jadad y col., y de Chalmers y col. Se incluyeron todos los artículos publicados, aleatorizados y controlados, realizados con pacientes de cualquier edad y sexo, con diagnóstico de CC de cualquier etiología. Se aplicaron modelos de efectos aleatorios; la heterogeneidad se calculó con la prueba de chi al cuadrado, el estadístico *I*² y diagramas de bosque. Los trabajos se seleccionaron según las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Resultados

Se incluyeron 16 estudios de fases II o III, controlados con placebo y aleatorizados, con 3943 pacientes. El puntaje en la escala de Jadad fue de 4.3 en promedio (3.1 a 5); el tratamiento con prucalopride, en dosis de 1, 2 y 4 mg, se prolongó durante 1 a 12 semanas.

MIE por semana luego de la utilización de 1 mg de prucalopride respecto del placebo

Esta variable se analizó a partir de 5 trabajos; no se registró heterogeneidad importante ($Tau^2 = 0.00$; $chi^2 = 2.84$; grados de libertad [df, por su sigla en inglés] = 4 [0.590]; $I^2 = 0\%$). En los modelos de efectos aleatorios (DPE de 0.42; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.18 a 0.66; $z = 3.44$; $p < 0.0006$), se comprobó una mayor probabilidad de MIE reducidos por semana con el placebo, es decir que la frecuencia de MIE por semana fue más alta en los sujetos que recibieron 1 mg de prucalopride.

Los efectos adversos referidos con mayor frecuencia fueron el dolor abdominal, los cólicos intestinales, las náuseas, los vómitos, los mareos, los exantemas, las cefaleas, la constipación, los trastornos cutáneos y las flatulencias. Para el análisis de esta variable se utilizaron los datos proporcionados por 7 estudios. No se registró heterogeneidad entre los trabajos ($Tau^2 = 0.15$; $chi^2 = 7.70$, $df = 6$ [0.260]; $I^2 = 22\%$). En el modelo de efectos aleatorios (OR = 2.02; IC 95%: 1.10 a 3.72; $z = 2.26$; $p = 0.020$), el riesgo de aparición de los efectos adversos mencionados fue más elevado en el grupo que recibió prucalopride, respecto del grupo placebo. Estas complicaciones motivaron, en algunos casos, la interrupción prematura del estudio. Un número mínimo de pacientes no respondieron al tratamiento con prucalopride después de 2 semanas y debieron abandonar el protocolo.

* Nota: a la fecha, el tegaserod fue retirado por problemas de seguridad. https://www.anmat.gob.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_3110-2007.pdf

MIE por semana luego de la utilización de 2 mg de prucalopride respecto del placebo

Se analizaron 9 estudios. Se comprobó heterogeneidad significativa ($Tau^2 = 0.07$; $chi^2 = 36.40$, $df = 8$ [$p = 0.0001$]; $I^2 = 78\%$) entre los estudios. En el modelo de efectos aleatorios (DPE = 0.34; IC 95%: 0.11 a 0.56; $z = 2.94$; $p = 0.003$), el riesgo de MIE por semana reducido fue más alto en el grupo asignado al placebo que en el grupo de tratamiento, de modo que la frecuencia de MIE por semana fue más alta en los enfermos que recibieron 2 mg de prucalopride para el tratamiento de la CC.

El cálculo combinado derivó de 13 estudios. Se encontró una heterogeneidad sustancial ($Tau^2 = 0.12$; $chi^2 = 25.44$, $df = 12$ [$p = 0.010$]; $I^2 = 53\%$) entre los estudios. En el modelo de efectos aleatorios (OR = 1.76; IC 95%: 1.33 a 2.34; $z = 3.92$; $p < 0.0001$), el riesgo de aparición de efectos adversos fue más elevado en los enfermos que recibieron prucalopride y en una minoría de pacientes motivaron la interrupción del estudio. El tratamiento con 2 mg del fármaco también se asoció con más efectos adversos que la terapia con 1 mg.

Un número insignificante de pacientes no respondieron al tratamiento con prucalopride después de 2 semanas de terapia y debieron abandonar el protocolo.

MIE por semana después de la utilización de 4 mg de prucalopride respecto del placebo

Se utilizaron 5 estudios; no se observó heterogeneidad entre los trabajos ($Tau^2 = 0.00$; $chi^2 = 0.65$, $df = 4$ [$p = 0.960$]; $I^2 = 0\%$). En los modelos de efectos aleatorios (DPE = 0.33; IC 95%: 0.22 a 0.44; $z = 5.78$; $p < 0.00001$), se constató un aumento del riesgo de MIE reducidos por semana en el grupo asignado al placebo; por lo tanto, la frecuencia de MIE por semana fue más alta en el contexto del tratamiento con 4 mg de prucalopride. El perfil de MIE, representado como DPE para las dosis de 1, 2 y 4 mg de prucalopride, en pacientes con CC fue de 0.42, 0.34 y 0.33, respectivamente, valores que reflejan la eficacia proporcional de las dosis más altas del fármaco.

Para esta variable se consideraron 7 estudios. Se comprobó una heterogeneidad importante ($Tau^2 = 0.06$; $chi^2 = 9.75$, $df = 6$ [$p = 0.14$]; $I^2 = 38\%$). En el modelo de efectos aleatorios (OR = 1.52; IC 95%: 1.13 a 2.05; $z = 2.76$; $p = 0.006$), el riesgo de efectos adversos fue más elevado en los pacientes que recibieron prucalopride; en una minoría de casos, las manifestaciones secundarias motivaron la interrupción del tratamiento. El número de efectos adversos tendió a ser más alto en los enfermos que recibieron 4 mg del fármaco, en comparación con los tratados con 1 o 2 mg. El perfil de efectos adversos, representado como OR para las dosis de 1, 2 y 4 mg de prucalopride, en los enfermos con CC, fue de 2.02, 1.76 y 1.52, respectivamente, de modo que se confirmó la eficacia proporcional del prucalopride, sin incremento de los efectos adversos.

Discusión y Conclusión

El presente metanálisis de 16 estudios controlados y aleatorizados de buena calidad, con la inclusión de 3943 pacientes, confirma la seguridad y la eficacia del prucalopride para el tratamiento de la CC. Sin embargo, los hallazgos solo son aplicables a las personas que no responden de manera favorable al tratamiento tradicional con medidas generales y laxantes. La información en conjunto sugiere que el prucalopride podría ser útil en otros trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Los efectos adversos más comunes relacionados con el uso de prucalopride fueron las cefaleas (25% a 30%, en comparación con 12% a 17% en el grupo placebo), las náuseas (12% a 24%, respecto

de 8% a 14%, en el mismo orden), el dolor abdominal (16% a 23%, respecto de 11% a 19% en el grupo placebo) y la diarrea (12% a 19% y 3% a 5%, en el mismo orden). La mayoría de los efectos adversos aparecieron en el transcurso de las primeras 24 horas del tratamiento y fueron de corta duración.

A diferencia de otros agonistas 5-HT₄, el prucalopride no interactúa con el canal de potasio relacionado con el gen humano *ether-à-go-go* (hERG, por su sigla en inglés), fenómeno responsable de las arritmias inducidas por la cisaprida, ni con los receptores 5-HT_{1B}, involucrado en las manifestaciones secundarias del tegaserod. De hecho, en un estudio en pacientes de edad avanzada con riesgo cardiovascular alto (el 80% tenían antecedentes de eventos cardiovasculares), el tratamiento con prucalopride no se asoció con efectos hemodinámicos o electrocardiográficos significativos; no se comprobó una prolongación del intervalo QT ni la aparición de bradicardia en los enfermos que recibieron el fármaco.

La información en conjunto sugiere que, luego de la exclusión de las causas de constipación secundaria, el prucalopride podría indicarse a casi todos los pacientes con CC. No obstante, se requieren más estudios para establecer con precisión cuáles son los que tienen más probabilidades de beneficiarse con el uso del fármaco.

Por otra parte, la seguridad del prucalopride en los enfermos con trastornos psiquiátricos tratados con antidepresivos o antipsicóticos debe ser especialmente investigada, ya que este agente es un activador potencial de los receptores 5-HT₄, y la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia clínica en los pacientes de edad avanzada deberán confirmarse en investigaciones futuras.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siic.salud.com

El texto de este trabajo ha sido seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Siegfried. El resumen fue elaborado objetivamente por el Comité de Redacción Científica de I+D. Los conceptos expresados son de exclusiva responsabilidad de los autores del artículo fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del laboratorio ni de I+D. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización. Impreso en la República Argentina, julio 2024.