

## “Prucaloprida: enterocinético selectivo como una nueva alternativa en el tratamiento del estreñimiento crónico”

Nayeli X. Ortiz-Olvera\*  
Jorge Méndez-Navarro\*\*

\* MD Cirujana y Gastroenteróloga. MsC Ciencias Médicas y de la Salud en Investigación Clínica. Departamento de Gastroenterología. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. México.

\*\* MD Cirujano, Gastroenterólogo y Hepatólogo. Dirección Médica. División de Medicina Interna. Área de Gastroenterología. Av. Miguel Angel de Quevedo No. 247 Col. Romero de Terreros C.P. 04310 México D.F. México.

Correspondencia: Dra. Nayeli X. Ortiz-Olvera, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores. México DF. México. CP. 06725. Tel: (01) (55 56 27 69 00) (Ext. 21565 - 21566). Correo electrónico: nayelioxortiz@yahoo.com.mx

### RESUMEN

El estreñimiento crónico es un problema de salud frecuente que afecta a todos los grupos de edad, genera pobre calidad de vida en quienes lo padecen, e impacta de manera negativa en los sistemas de salud de países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. La definición de estreñimiento se basa en la objetividad de la frecuencia de las deposiciones como también en lo subjetivo de los síntomas asociados a este trastorno como son pujo, sensación de evacuación incompleta o heces duras. El tratamiento incluye modificaciones en el estilo de vida, ejercicio aeróbico, mayor ingesta de agua y fibra, laxantes y el uso de estimulantes de la motilidad o procinéticos. Una novedosa alternativa es prucaloprida, un enterocinético selectivo agonista de los receptores 5HT<sub>4</sub> de serotonina, que incrementa el reflejo peristáltico y desencadena las contracciones musculares de alta amplitud sobre el intestino grueso promoviendo la deposición. La prucaloprida, ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes adultos y adultos mayores con estreñimiento crónico. (MÉD. UIS.2013;26(2):29-33)

**Palabras clave:** Estreñimiento. Terapia combinada. Motilidad Gastrointestinal.

### Prucalopride: selective enterokinetic as a new alternative in the treatment of chronic constipation

### ABSTRACT

Chronic constipation is a common health problem that affects all ages, generates poor quality of life, and impacts negatively on the health systems of developed and developing countries. The definition of constipation is based on the objectivity of stool frequency as well as in the subjective symptoms associated with this disorder like straining, sensation of incomplete evacuation or hard stools. The treatment includes changes in lifestyle, aerobic exercise, increased intake of water and fiber, laxatives and the use of motility stimulants or prokinetics. A novel alternative is the enterokinetic prucalopride, a selective 5HT<sub>4</sub> serotonin agonist, which increases the peristaltic reflex and triggers high amplitude muscle contractions of the colon promoting intestinal deposition. Prucalopride has proven efficacy and safety in adults including elderly patients with chronic constipation. (MÉD. UIS.2013;26(2):29-33).

**Key words:** Constipation. Combined Modality Therapy. Gastrointestinal Motility.

### INTRODUCCIÓN

El Estreñimiento Crónico (EC) es un problema común en la consulta diaria de los sistemas de salud de primer, segundo y tercer nivel de atención. El estreñimiento es un síntoma particularmente

subjetivo, que para algunos pacientes significa “defecaciones infrecuentes”, para otros expresa la “dificultad en la defecación o la expulsión de heces duras”. Cuando no hay evidencia de una causa

orgánica y el estreñimiento está presente al menos tres a seis meses antes y es refractario a medidas simples, se define como EC<sup>1</sup>.

El objetivo de este artículo es exponer a manera de reflexión el tópico del estreñimiento crónico como trastorno digestivo funcional y su relevancia en el ámbito clínico, así como opciones terapéuticas innovadoras que surgen de investigación basada en evidencia para el apoyo de los pacientes.

El estreñimiento se clasifica según su causa en primario o idiopático y secundario a otras causas como neurológicas, psiquiátricas, endocrinológicas, metabólicas, estructurales intestinales o al uso de fármacos entre otras. Pocos datos se conocen sobre la verdadera etiología del estreñimiento primario que es el más frecuente. Durante el estudio del EC se recomienda hacer un interrogatorio y exploración física exhaustiva, que debe incluir el tacto rectal, con énfasis en signos de alarma como la anemia microcítica-hipocrómica, datos de hemorragia digestiva (melena, hematoquezia o rectorragia) y pérdida de peso inexplicable.

## PREVALENCIA E IMPACTO DEL ESTREÑIMIENTO

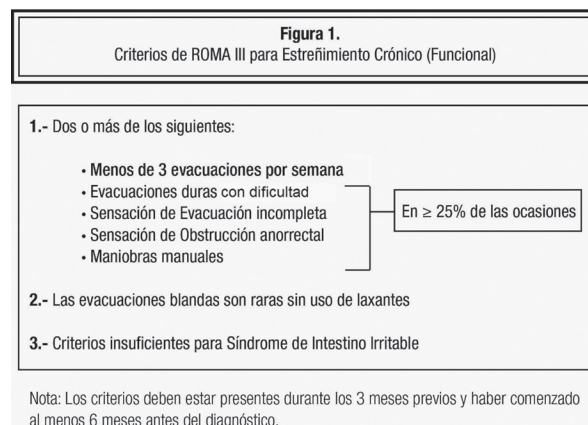
La prevalencia mundial de estreñimiento se estima entre el 4% y 27%, en Estados Unidos se reportan cifras entre 12% y 19%<sup>1,2</sup>, y recientemente un meta-análisis de estudios comunitarios, realizado en varios continentes, encontró una prevalencia del 12-17%<sup>3</sup>. El Consenso Latinoamericano de Estreñimiento Crónico, que evaluó algunos estudios de México y Nicaragua realizados en voluntarios de población urbana y población abierta, encontró una frecuencia de EC del 5-21%<sup>4,5</sup>. (Ver Tabla 1). En la población geriátrica la prevalencia se incrementa dramáticamente hasta el 50% en mayores de 65 años y hasta en 74% de adultos mayores que habitan en asilos<sup>6</sup>. La prevalencia del estreñimiento es comparable con la de otras enfermedades comunes e incluso más alta que la migraña, asma, diabetes mellitus o enfermedad coronaria, aunque es considerada menos frecuente y grave. Otro dato relevante es que el EC se presenta con mayor frecuencia entre la cuarta década de la vida, predominando el género femenino con una relación 3:1<sup>7</sup>.

**Tabla 1. Prevalencia de estreñimiento crónico en México.**

Autor	Revista /año	Sujetos	Prevalencia	Criterio
Schmulson y cols	Dig Dis 2006	n= 325	18% (14-23)	Roma II
Lopez- Colombo y cols	Gastroenterology 2006	n= 500	7,4% (5-10)	Roma II
Remes-Troche y cols	Rev Gastroenterol Mex 2009	n=356	21 % (16-25)	Roma III
Meta-análisis *	Rev Gastroenterol Mex 2011	_____	14,4% (12-16)	_____

\* Autores: varios, consenso de las Guías de diagnóstico y tratamiento de Estreñimiento crónico en México<sup>5</sup>.

El Colegio Americano de Gastroenterología y el Consenso Latinoamericano de Estreñimiento Crónico definen al EC de forma similar como “un trastorno funcional con una evolución al menos de tres a seis meses, caracterizada por evacuaciones infrecuentes, dificultad en su paso y tiempo prolongado para lograr la deposición”<sup>1,4</sup>. Desde hace dos décadas un grupo de expertos en motilidad gastrointestinal y neurogastroenterología de Norteamérica y Europa se reunieron para definir los conceptos de los trastornos funcionales digestivos creando los Criterios de Roma<sup>8</sup>. En el 2006 se actualizaron dichos criterios ahora ROMA III (con 87 participantes de 18 países incluyendo América latina, liderados por el Dr Douglas Drossman de EUA) sobre EC o funcional (Ver Figura 1)<sup>7</sup>.



**Figura 1. Criterios de ROMA III para EC (Funcional)<sup>7</sup>.**

El EC también deteriora la calidad de vida e impacta significativamente en términos de costos directos como la utilización de medicamentos, atención médica y procedimientos diagnósticos e indirectos como el absentismo laboral; es responsable de más de 2,5 millones de visitas médicas y más de 80 000 hospitalizaciones en los Estados Unidos, el gasto anual estimado en laxantes prescritos por médicos es de \$500 a \$800 millones dólares, además de un gasto de más de \$200 millones de dólares en productos de venta libre<sup>2,7</sup>. Pacientes con EC refieren una pobre calidad de vida con afectación del rol físico y mental más ausentismo laboral/escolar, discapacidad y pérdida de la productividad laboral<sup>9</sup>.

### MANEJO DEL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

El algoritmo propuesto para el tratamiento de EC incluye: educación y cambios en el estilo de vida, ejercicio aeróbico, mayor ingesta de agua y de alimentos ricos en fibra como cereales integrales y verduras, el uso de laxantes y el uso de procinéticos. Sin embargo, el tratamiento actual basado en fibras y laxantes produce importante insatisfacción (47%) y alivio ineficaz de la frecuencia de evacuación y de los síntomas acompañantes<sup>1</sup>.

En la última década se han estudiado un número significativo de fármacos con acción procinética como apoyo para el tratamiento de los diversos trastornos funcionales digestivos, con mecanismo de acción predominante sobre el tubo digestivo superior, aumentando la presión del esfínter esofágico inferior o mejorando el vaciamiento gástrico pero con poca o nula acción sobre el intestino delgado o colon. Varios de estos procinéticos comparten vías dopaminérgicas y serotoninérgicas con sus respectivos efectos secundarios por no ser selectivos. En este sentido, una nueva opción terapéutica es el fármaco prucaloprida que pertenece a una clase química de derivados de dehidrobenzofurancarboxamida, con una potente actividad enterocinética siendo un procinético específico para el intestino grueso. Es un agonista selectivo de los receptores de serotonina 150 veces más afín por el receptor 5-HT<sub>4</sub> por lo tanto no activa a los otros siete receptores de serotonina intestinal como por ejemplo el 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> y receptor del gen éter a-go-go humano "HERG" de canales potasio, disminuyendo así el riesgo de efectos adversos a nivel cardiovascular como ha sucedido con fármacos como cisaprida, que puede prolongar el segmento QT y favorecer arritmias graves, o como tegaserod

que se asoció a riesgo de tipo isquémico cardíaco, estos últimos ya retirados del mercado europeo y de Estados Unidos<sup>10</sup>. El mecanismo de acción de prucaloprida es activar a los receptores 5-HT<sub>4</sub> en las neuronas del plexo mientérico, quienes inician el reflejo peristáltico e incrementan la contracción muscular intestinal que a su vez estimula la motilidad colónica proximal produciendo las contracciones en masa o propagadas de alta amplitud del colon, también llamadas gigantes, y como resultado inducen la propulsión del bolo fecal<sup>10</sup>.

### PRUCALOPRIDA, ESTUDIOS CLÍNICOS

La efectividad de prucaloprida 2 mg una vez al día por vía oral, fue establecida con base a tres ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo por 12 semanas, en sujetos con EC. Dichos estudios fueron multicéntricos y en varios países como Estados Unidos de América, Canadá, Reino Unido, Bélgica, Noruega, Suecia, Holanda, Australia y Sudáfrica donde evaluaron a más de 1977 pacientes<sup>11-3</sup>. El punto primario de evaluación fue la presencia de tres o más evacuaciones completas y espontáneas por semana durante las 12 semanas de tratamiento. Los puntos secundarios de evaluación fueron: el aumento de uno o más evacuaciones espontáneas por semana, mejoría en la evaluación de síntomas: consistencia y pujo; y mejoría en la evaluación de calidad de vida<sup>11-3</sup>.

Los datos obtenidos en dichos estudios pivotes muestran que el número de sujetos que alcanzó el punto primario de evaluación o normalización de las evacuaciones fue mayor en los grupos de prucaloprida 2 mg versus placebo (23,6% vs. 11,3%,  $p < 0,001$ ), con diferencia estadística significativa; también se reportó mejoría significativa en la frecuencia promedio de evacuaciones espontáneas y evacuaciones espontáneas completas por semana en el grupo de 2 mg versus placebo (48,1% vs 23,4% a la semana 12). En relación al tiempo (en días) de presentar la primera evacuación espontánea completa satisfactoria, fue significativamente menor con prucaloprida 2 mg versus placebo (2,7 días versus. 12,7 días,  $p \leq 0,001$ )<sup>11-3</sup>. En todos los estudios, el grupo de prucaloprida reportó mejoría en la evaluación de síntomas de la enfermedad incluyendo síntomas abdominales, características de las heces, síntomas rectales, un beneficio significativo en la evaluación de la calidad de vida, como el grado de satisfacción del tratamiento y los hábitos intestinales, malestar físico y psicosocial comparado con placebo. (Ver Tabla 2)<sup>11-4</sup>.

Tabla 2. Resumen de las evaluaciones primarias y secundarias relevantes de los estudios de Prucaloprida.

Autor	Revista /año	n	Evaluación primaria: ≥3 evacuación espontánea y completa/semana (%)			Evaluación secundaria ≥ 1 evacuación espontánea y completa/semana (%)			Tiempo promedio (días) hasta 1ª. Evacuación espontánea y completa		
			Pru 2mg	Pru 4mg	Pbo	Pru 2mg	Pru 4mg	Pbo	Pru 2mg	Pru 4mg	Pbo
Camilleri, et al.	NEJM 2008 <sup>(11)</sup>	620	30,9	28,4	12	47,3	46,6	25,8	1,3	1,0	12,6
Tack, et al.	GUT 2009 <sup>(12)</sup>	716	19,5	23,6	9,6	38,1	44,1	20,9	4,7	2,1	20,5
Quigley, et al	APT 2009 <sup>(13)</sup>	641	23,9	23,5	12,1	42,6	46,6	27,5	2,3	1,9	5,2
KE, et al.	NGM 2012 <sup>(14)</sup>	501	33,3	----	10,3	57,2	----	27,4	1,56	----	12,5

Todos los estudios duraron 12 semanas y tenían un diseño muy similar. En el estudio de Ke et al. no hubo brazo de prucaloprida con dosis de 4 mg. La evaluación primaria en todos los ensayos fue el porcentaje de pacientes que lograron en promedio tres o más evacuaciones espontáneas y completas por semana. El criterio de evaluación secundario fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una o más evacuaciones espontáneas y completas por semana (promedio). n: número de pacientes; Pru 2mg: prucaloprida 2 mg al día; Pru 4mg: prucaloprida 4 mg al día; Pbo, Placebo.

Los eventos adversos más comúnmente reportados con prucaloprida fueron cefalea, náusea, dolor abdominal y diarrea, los que se presentaron principalmente entre el primer y segundo día de la administración del fármaco<sup>11,12</sup>. Quigley y colaboradores<sup>13</sup>, en un subanálisis, excluyeron el día uno de tratamiento e identificaron que la cefalea, la náusea y el dolor abdominal fueron estadísticamente similar al placebo durante el resto del tratamiento. Únicamente la discontinuación del tratamiento por efectos adversos serios fue mayor en el grupo de prucaloprida 4 mg que en el grupo de placebo<sup>11-3</sup>.

Ante la precaución de presentar efectos adversos cardiovasculares como arritmias o eventos isquémicos cardíacos, como sucedió con otros procinéticos, investigadores de Estados Unidos y Europa evaluaron la seguridad y eficacia de prucaloprida en adultos mayores. En dichos estudios, aleatorizados con placebo y prucaloprida por cuatro semanas, se incluyeron más de 388 pacientes, con edad de hasta 95 años y la mayoría con historia de enfermedad cardiovascular. Evaluaron a los pacientes específicamente mediante electrocardiograma, intervalo QTc, Holter cardíaco y se registraron los eventos adversos. Los resultados reportaron que prucaloprida fue segura y bien tolerada, sin encontrar diferencia en signos vitales, ECG, intervalo QTc, ni en la incidencia de arritmias supraventriculares ó ventriculares<sup>15,16</sup>.

Finalmente, debido a que es un trastorno crónico, el Dr Camilleri de la Clínica Mayo de EUA, investigó el uso prolongado de este fármaco realizando un estudio abierto con 1455 pacientes en tratamiento prolongado con prucaloprida por hasta dos años (promedio 18 meses). Como resultado encontró que el 40-50% de los pacientes dejaron de requerir el uso crónico de laxante y la satisfacción de la función intestinal se mantuvo al menos durante 18 meses. Los eventos adversos como náusea y cefalea fueron la causa de discontinuación de tratamiento solo entre 1 y 3%<sup>17</sup>.

Otros fármacos que se han utilizado recientemente para el tratamiento de estreñimiento, como secretagogos, son lubiprostona un activador de los canales de cloro de la membrana apical intestinal, que produce un incremento de la secreción intestinal de agua ablandando las heces. La activación de los canales de cloro tipo 2, vía fosforilación, causa un flujo de cloro e iones sodio produciendo un influjo de agua al lumen intestinal. El otro fármaco en estudio es linaclotida, un agonista de la guanilato-ciclasa C que produce un incremento en las concentraciones intra y extracelular de guanosin-monofosfato cíclico (cGMP) estimulando la secreción de cloro y bicarbonato hacia la luz intestinal principalmente mediante la activación del canal de iones transmembrana de fibrosis quística. Esta activación produce también un incremento de la secreción de

cloro y bicarbonato intestinal y con ello aumenta la secreción de electrolitos y agua hacia la luz intestinal.

### **CONCLUSIONES**

El estreñimiento crónico es un problema de salud frecuente, que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes e impacta en términos de costos. Los tratamientos actuales a base de fibra y laxantes causan insatisfacción al médico y al paciente, en más de la mitad de los casos. Nuevos fármacos se encuentran hoy disponibles, como prucaloprida, un enterocinético selectivo, agonista de los receptores 5-HT<sub>4</sub> de serotonina de alta afinidad que ha demostrado ser un fármaco prometedor por su eficacia y seguridad, inclusive en grupos de alto riesgo como son los adultos mayores. Aún en este momento no hay publicaciones sobre estudios con prucaloprida en países de centro y Sudamérica aunque los estudios principales fase III incluían un número bajo de pacientes hispanos. Dicha experiencia con este compuesto entonces tendrá que corroborarse ahora también en Latinoamérica.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic Review on the Management of Chronic Constipation in North America. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):5-22.
2. Pinto-Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and Burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(Suppl B):11-5.
3. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1582-91.
4. Schmulson M, Francisconi C, Olden K, Aguilar L, Bustos-Fernández L, Cohen H, et al. Consenso Latinoamericano de Estreñimiento Crónico. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(2):59-74.
5. Remes-Troche JM, Tamayo de la Cuesta, Raña-Garibay R, Huerta-Iga F, Suarez-Morán E, Schmulson M. Guías de Diagnóstico y Tratamiento del Estreñimiento en México. A) Epidemiología (meta-análisis de la prevalencia), fisiopatología y clasificación. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76:126-32.
6. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Drugs and constipation in elderly in nursing homes: what is the relation? *Gastroenterol Res Pract*. 2012;290231.
7. Eoff JC, Lembo AJ. Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion. *J Manag Care Pharm*. 200814(9):1-17.
8. Drossman DA, Dumitrascu DL. ROME III: New Standard for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006;15:237-41.
9. Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, Wagner JS, Dabbous O, Mody R. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci*. 2011;56(9): 2688-95.
10. De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil*. 2008; 20(2):99-112.
11. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A Placebo-Controlled Trial of Prucalopride for Severe Chronic Constipation. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2344-54.
12. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut*. 2009;58(3):357-65.
13. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):315-28.
14. Ke M, Zou D, Yuan Y, Li Y, Lin L, Hao J, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Nov;24(11):999-e541.
15. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, et al. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21:1256-e117.
16. Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplassche L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(9):991-8, e255.
17. Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation-follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1113-23.