

Evaluación clínica de los fármacos gastrocinéticos

F. Mearin y F. de Ponti*

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona.
*Servicio de Farmacología, Universidad de Pavia, Pavia, Italia.

Introducción

Los fármacos gastrocinéticos, como su nombre indica, son aquellos agentes que actúan sobre la actividad motora del estómago. Su acción fundamental consiste en aumentar la motilidad gástrica y mejorar la coordinación motora intragástrica y gastroduodenal. El resultado de esta acción mecánica es la aceleración del vaciamiento gástrico. Sin embargo, el objetivo fundamental de los fármacos gastrocinéticos es aliviar los síntomas digestivos supuestamente debidos a las alteraciones de la actividad motora gástrica.

A continuación revisaremos los distintos tipos de fármacos gastrocinéticos así como los métodos que permiten la evaluación de sus efectos.

Fármacos gastrocinéticos (tabla I)

Agentes colinérgicos

Los fármacos colinérgicos remedan los efectos de la acetilcolina, y se dividen en dos categorías: agentes de acción directa, que son análogos estructurales de la acetilcolina capaces de interaccionar con los receptores acetilcolina (p. ej., betanecol), y agentes de acción indirecta. Estos últimos pueden actuar inhibiendo la colinesterasa, con lo que impiden la metabolización de la acetilcolina liberada endógenamente (p. ej., neostigmina), o aumentando la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas (p. ej., cisaprida). Tanto los colinomiméticos como los inhibidores de la colinesterasa producen importantes efectos sistémicos, y en ocasiones deben administrarse parenteralmente. Esto les hace poco apropiados para los tratamientos crónicos en los enfermos ambulatorios.

El *betanecol* puede utilizarse satisfactoriamente en algunos pacientes con atonía y retención gástrica posvagotomía y en diabéticos con gastroparesia¹. El betanecol es un análogo de

TABLA I
FÁRMACOS GASTROCIÉTICOS

Colinomiméticos
Acción directa: betanol
Acción indirecta
Inhibidores de la colinesterasa: neostigmina
Aumento de la liberación de acetilcolina: metoclopramida, cisaprida
Antidopaminérgicos
Metoclopramida
Domperidona
Misceláneos
Agentes adrenérgicos
Opiáceos
Prostaglandinas
Bloqueadores de los canales del calcio

la acetilcolina con acción directa sobre los receptores muscarínicos (su acción es antagonizada por la atropina). Al contrario que otros análogos, está prácticamente desprovisto de acción nicotínica y no es destruido por la colinesterasa. Sus efectos se producen fundamentalmente en el tracto gastrointestinal y urinario, mientras que su acción sobre el sistema cardiovascular es menos importante². En el perro produce además un aumento de la secreción ácida gástrica, mientras que en el ser humano aumenta las secreciones ácida y alcalina. Esto conlleva una mayor secreción de jugo gástrico, pero sin que el pH disminuya significativamente³.

El betanecol puede administrarse por vía oral (10-30 mg) o subcutánea (2,5-5,5 mg) antes de las comidas. Sus efectos secundarios más frecuentes son: salivación, rubor, necesidad de micción, náuseas, vómito, dolor abdominal y defecación.

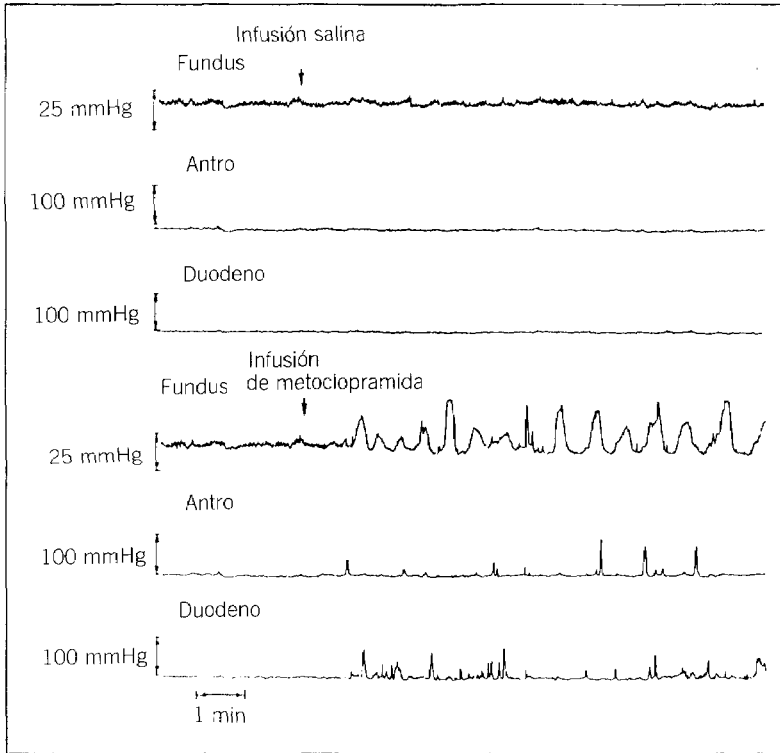


Fig. 1. Actividad motora del fundus, antro y duodeno durante la infusión de suero salino y metoclopramida. Nótese el aumento de la motilidad tras la administración del procinético.

Cisaprida es un nuevo agente procinético tipo benzamida, desprovisto de propiedades antidopaminérgicas⁴. No posee efectos colinérgicos directos, pero probablemente actúa a través de la facilitación de la liberación de acetilcolina del plexo mientérico⁵. *Cisaprida* intensifica las contracciones producidas por la estimulación eléctrica en el íleon del cobayo y disminuye la relajación gástrica inducida por la estimulación nerviosa simpática o por los agonistas adrenérgicos o dopaminérgicos⁵. Se ha demostrado en perros que *cisaprida* mejora la coordinación gastroduodenal⁶ y que estimula la actividad presora gastroduodenal de tipo fásico⁷. En el hombre mejora el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos⁸.

Su absorción tras la administración oral (10 mg) es rápida, y su biodisponibilidad es aproximadamente del 45%. Al contrario que los antagonistas dopaminérgicos, *cisaprida* no afecta a los niveles de prolactina. Aún más, parece no actuar sobre la secreción gástrica a pesar de su acción colinomimética. El único efecto secundario de importancia que se conoce es la diarrea.

Agentes antidopaminérgicos

Las propiedades antieméticas de los antagonistas de los receptores dopaminérgicos se deben a su acción sobre los quimiorreceptores del centro del vómito. Así, agentes antidopaminérgicos tales como las fenotiacinas pueden aliviar los síntomas relacionados con alteraciones motoras digestivas debidas a anomalías en el control central. Por otra parte, debido a sus propiedades anticolinérgicas, pueden empeorar en ocasiones la función motora del estómago en pacientes con gastroparesia.

La *metoclopramida*, un derivado procainamídico, posee la ventaja de combinar los efectos antieméticos centrales y los efectos periféricos. Estos últimos se deben al bloqueo de la acción inhibitoria de la dopamina, que, como es sabido, disminuye la presión del esfínter esofágico inferior y aumenta la contractilidad gastroduodenal⁹ (fig. 1). La *metoclopramida* posee además propiedades colinomiméticas que, en contra de los agentes colinomiméticos directos, necesita de una actividad colinérgica de fondo para resultar efectiva. De hecho, este

agente es capaz de aumentar la liberación de acetilcolina de las neuronas colinérgicas intramurales¹⁰ y de sensibilizar los receptores muscarínicos del músculo liso¹¹. Esto concuerda con los hallazgos de que su acción no es abolida por la vagotomía, pero se bloquea con atropina¹². La metoclopramida es también capaz de aumentar la actividad peristáltica, tal como se ha mostrado en experimentos *in vitro*¹³.

En estudios manométricos y de vaciamiento gástrico realizados en pacientes con gastroparesia diabética o posquirúrgica se ha demostrado que metoclopramida estimula y coordina la actividad motora gastroduodenal¹⁴.

La metoclopramida es un fármaco eficaz en el tratamiento de los vómitos de origen central, especialmente en aquellos inducidos por agentes medicamentosos (p. ej., cisplatino)¹⁵; en estos casos debe utilizarse la administración intravenosa y dosis elevadas.

Sus efectos beneficiosos a corto plazo son claros, pero su eficacia a largo plazo no ha sido establecida. En un estudio reciente¹⁴ se ha demostrado que la mejoría que tiene lugar en el vaciamiento gástrico de líquidos desaparece tras un mes de terapia.

En los adultos, la dosis oral es por lo general de 10 mg, y se administra 20 o 30 minutos antes de las comidas y de acostarse. Se absorbe bien, y alcanza los niveles máximos en plasma los 30 minutos; su excreción se produce fundamentalmente a través de la orina.

La metoclopramida, a pesar de sus propiedades colinomiméticas, no aumenta la secreción ácida gástrica. Los efectos secundarios principales se deben a su acción central antidopaminérgica, reacciones distónicas (trismus, tortícolis, espasmo facial, opistótonos, crisis oculógiras), y a la liberación de prolactina (galactorrea y anomalías menstruales). No debe administrarse en individuos medicados con antidepresivos tricíclicos, simpaticomiméticos, fenotiacinas o butirofenonas.

La *domperidona*, un compuesto químicamente relacionado con las butirofenonas, es otro antagonista de los receptores dopamínicos¹⁶, cuya acción periférica es semejante a la de la metoclopramida. La administración de domperidona de forma aguda mejora el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos en pacientes con gastroparesia¹⁷. Sin embargo, tras su administración crónica sólo mejora el vaciamiento de líquidos¹⁷.

La dosis habitual de domperidona en pacientes con dispepsia posprandial es de 10 mg, tres

a cuatro veces al día, antes de las comidas y antes de acostarse. Al igual que con la metoclopramida, su administración parenteral está indicada en casos agudos de vómitos y cuando el vaciamiento gástrico se encuentra intensamente enlentecido y la retención del fármaco en el estómago puede alterar su absorción. Tras su administración oral, la concentración máxima en suero se alcanza a los 30 minutos, pero su biodisponibilidad sistémica es <20%¹⁸. La domperidona no traspasa la barrera hematoencefálica, existiendo, por tanto, una disociación entre sus efectos centrales y periféricos. Así, no produce efectos centrales secundarios, a excepción de la estimulación de la liberación de prolactina¹⁹, con la aparición de galactorrea. Ello se debe a que el lugar de la acción de la dopamina sobre la regulación de la liberación de prolactina se sitúa fuera de la barrera hematoencefálica.

Agentes varios

Además de los mecanismos previamente descritos, existen otros que también participan en la regulación de la motilidad gástrica.

La inervación simpática del estómago es poco conocida; sin embargo, se asume de forma general que su acción es inhibitoria y que se produce a través del bloqueo de la liberación de acetilcolina de las neuronas colinérgicas del sistema nervioso intrínseco y de su acción directa sobre el músculo liso²⁰. La isoprenalina y el salbutamol (dos agonistas betaadrenérgicos) parecen disminuir el vaciamiento gástrico, mientras que el propranolol (un bloqueador betaadrenérgico) es capaz de aumentarlo²¹. Por otra parte, la lidamidina (un agonista alfa-2-adrenérgico) es capaz de revertir las alteraciones motoras gastrointestinales en pacientes que presentan dolor abdominal crónico, náuseas y vómitos²².

Existen receptores opiáceos tanto central como periféricamente. La morfina disminuye el vaciamiento gástrico, probablemente a través de una doble acción (central y periferia), mientras que la loperamida (opioide periférico) aumenta el vaciamiento gástrico²³.

Los bloqueadores de los canales del calcio inhiben la motilidad esofágica²⁴, pero nifedipino no parece ejercer ningún efecto sobre el vaciamiento gástrico²⁵.

Las prostaglandinas también participan en la regulación de la motilidad gastrointestinal. Su administración en perros produce la aparición de episodios de disritmia gástrica, que son blo-

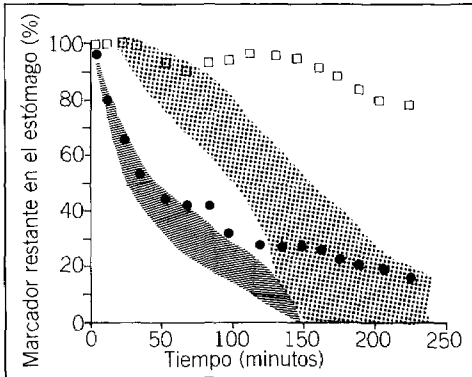


Fig. 2. Vaciamiento gástrico de sólidos (□) y líquidos (●) en un paciente con gastroparesia diabética. Las áreas rayadas muestran los valores normales.

queados por la indometacina²⁶. Sin embargo, en el momento actual su aplicación terapéutica es todavía incierta.

Evaluación de la actividad motora gástrica mediante el estudio del vaciamiento gástrico con radioisótopos y la manometría gastrointestinal

Vaciamiento gástrico valorado con radioisótopos

La medición de la capacidad de vaciamiento gástrico es en la actualidad un método establecido para la evaluación de la motilidad gástrica. Los estudios con radioisótopos permiten medir el vaciamiento gástrico de líquidos y sólidos de una forma relativamente fácil, exacta y no invasiva (fig. 2). A pesar de que la medición del vaciamiento de sólidos es técnicamente más difícil que la de líquidos, el primero es un método más sensible en la detección de estasis gástrica^{27,28}. Esto ha sido confirmado en publicaciones recientes de casos de anorexia nerviosa^{29,30}, en los que el vaciamiento gástrico de sólidos era lento, mientras que el de líquidos era normal. Además, en alteraciones motoras segmentarias del estómago, el vaciamiento gástrico puede estar selectivamente reducido para sólidos o para líquidos³¹.

El hígado de pollo unido en vivo con ⁹⁹Tc es un marcador fiable y bien caracterizado para el estudio del vaciamiento de sólidos digestibles³². No obstante, su preparación es compleja y costosa. La unión *in vitro* del radioisótopo a hígado o huevo es una alternativa práctica con sólo una pequeña disminución en la fiabilidad³³.

El ¹¹¹In ligado al ácido pentético (DTPA) es el marcador utilizado comúnmente para la fase líquida. Utilizando una gammacámara se puede discriminar entre el vaciamiento de sólidos y líquidos ingeridos simultáneamente³⁴. Dichos estudios de doble fase aportan una gran versatilidad en la valoración de las alteraciones funcionales gástricas, desde el vaciamiento anómalo al síndrome de *dumping*. La estabilidad del isótopo en la fase líquida puede aumentarse mediante la adición de albúmina bovina al 1%³⁵. El ¹³¹I unido a fibra, un marcador de sólidos no digestibles, puede utilizarse no sólo para la valoración del vaciamiento gástrico, sino también para la del tránsito intestinal³⁶; dicho estudio no puede realizarse con los sólidos digestibles. El ¹³¹I unido a partículas de celulosa (longitud 1-5 mm) es retenido selectivamente en el estómago en relación a los líquidos, vaciándose de forma intacta (es resistente a la acción mecánica y química del estómago) junto con los sólidos triturables³⁷. La tasa de vaciamiento gástrico depende del tipo de comida (volumen, composición y tipo de unión con el radioisótopo), debiendo establecerse en cada laboratorio sus valores normales.

Manometría gastrointestinal

La manometría realizada mediante el uso de catéteres perfundidos por un sistema de baja distensibilidad ofrece las ventajas de su simplicidad y fidelidad^{38,40}. Los microtransductores de tensión pueden ser también utilizados⁴¹, pero en un trabajo reciente se han comparado estos dos métodos, y los resultados sugieren que la manometría de perfusión es superior, ya que los microtransductores tienden a recoger menos contracciones, y en ocasiones su respuesta es artefactual⁴². Cualquiera que sea el sistema utilizado es necesario tener al menos tres puntos de medición para la monitorización continua de la actividad antroduodenal (fig. 3). El ideal es la utilización de 5 sensores de presión, situados con ayuda radioscópica, y variando su posición durante el estudio de forma que la actividad pilórica sea recogida en la mitad de los 3 o 5 canales del registro gráfico⁴³. A efectos clínicos, el estudio debe realizarse durante los períodos de ayuno tras la ingesta^{38,40}. En nuestra experiencia es conveniente avanzar el tubo de manometría de 3 a 5 cm antes de que el paciente ingiera la comida, con lo que se consigue monitorizar de forma continua la actividad antroduodenal a pesar de la inicial acomodación gástrica.

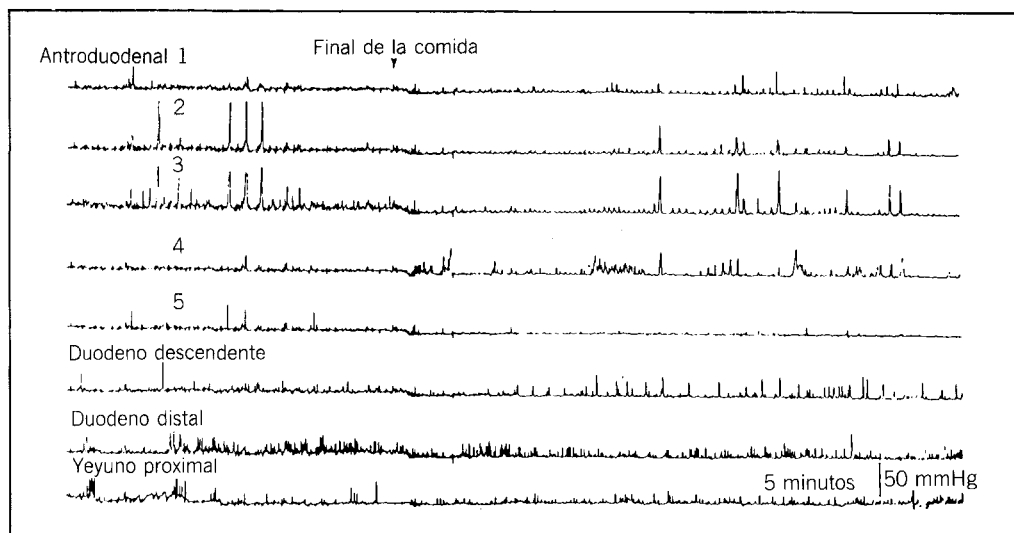


Fig. 3. Hipomotilidad posprandial en un paciente con dispepsia funcional. Manometría realizada con 5 sensores de presión antroduodenales y tres intestinales.

Interpretación de los datos gammagráficos y manométricos

En los estudios gammagráficos, la mayoría de la información se obtiene a partir del vaciamiento gástrico de sólidos, con la excepción del síndrome de *dumping*. Es útil considerar el vaciamiento de sólidos de acuerdo con un modelo en dos fases: una fase inicial de retención y una fase posterior lineal de vaciamiento⁴⁴. El significado de estas fases será discutido posteriormente. Los datos del vaciamiento gástrico de líquidos se expresan mediante un análisis exponencial⁴⁵, que aportan las variables que resumen el manejo de la fase líquida. En la práctica, en aquellos pacientes cuya historia clínica sugiere más retención gástrica que *dumping*, el vaciamiento de líquidos raramente aporta ninguna información adicional a la obtenida con el estudio de vaciamiento de sólidos.

La manometría gastrointestinal permite el análisis cuantitativo de la actividad antral y el análisis cualitativo de la actividad intestinal³⁸⁻⁴⁰. La información obtenida se basa a menudo en el reconocimiento de ciertos patrones y debe ser considerada en conjunto con la historia clínica y los hallazgos de otras exploraciones.

Evaluación sintomática

El objetivo fundamental de los fármacos gastrocinéticos es aliviar las molestias digestivas ta-

les como pesadez posprandial, hinchazón abdominal, náuseas o vómitos. En algunos casos existen causas orgánicas que explican esta sintomatología, pero en la mayoría de los casos las exploraciones radiológicas y endoscópicas son normales; estos pacientes son diagnosticados de dispepsia funcional.

La valoración sintomática de la eficacia de los fármacos gastrocinéticos es difícil por varias razones. En primer lugar, las alteraciones funcionales digestivas suelen cursar en brotes, con períodos espontáneos de mejoría y empeoramiento⁴⁶. Además, existe un gran efecto placebo en el tratamiento de estos enfermos. Y, por último, en determinados casos no existe una correlación directa entre la mejoría clínica y su acción sobre la motilidad gástrica⁴⁷. De aquí se deduce que para una correcta valoración de la eficacia de los fármacos gastrocinéticos en la sintomatología digestiva sean necesarios estudios prospectivos, con un número considerable de pacientes de características homogéneas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malagelada JR, Rees WDW, Mazzotta LJ, Go VLW. Gastric motor abnormalities in diabetic and post-vagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 1980; 78: 286-293.

2. Taylor P. Cholinergic agonists. En: Goodman and Gilman's, eds. The pharmacological basis of therapeutics, 7.^a ed. McMillan. Nueva York, 1985; 103.
3. Feldman M, Schiller L. Effect of bethanechol (urecholine) on gastric acid and nonparietal secretion in normal subjects and duodenal ulcer patients. Comparison with atropine, pentagastrin and histamine. *Gastroenterology* 1982; 83: 262-266.
4. Van Nueten JM, Leysen JE, Niemegeers CJE, Schuurkes JAJ. Cholinergic vs antidopaminergic properties of prokinetic substituted benzamides with gastrointestinal prokinetic activity (abstract). *Gastroenterology* 1985; 88: 1.623.
5. Van Nueten JM, Van Draele PGH, Reyntjens AJ, Janssen PAJ, Schuurkes JAJ. Gastrointestinal motility stimulating properties of cisapride, a non-antidopaminergic noncholinergic compound. En: Roman C, ed. *Gastrointestinal motility: proceeding of the IX International Symposium on Gastrointestinal Motility*. (Aix-en-Provence 1983). Lancaster, MTP Press, 1983: 513.
6. Schuurkes JAJ, Akkermans LMA, Van Nueten JM. Stimulating effects of cisapride on antroduodenal motility in the conscious dog. En: Roman C, ed. *Gastrointestinal motility: proceedings of the IX International Symposium on Gastrointestinal Motility*. (Aix-en-Provence, 1983), Lancaster, MTP Press, 1983: 95.
7. Thomforde GM, Zinsmeister AR, Brown ML, Malagelada JR. Effects of cisapride and metoclopramide on fed gastrointestinal motility and transit in a chronic dog model (abstract). *Gastroenterology* 1985; 88: 1.613.
8. Jian R, Ducrot F, Piedeloup C, Mary JY, Najean Y, Bernier JJ. Measurements of gastric emptying in dyspeptic patients: effects of a new gastrokinetic agent (cisapride). *Gut* 1985; 26: 352-358.
9. Valenzuela JE, Dooley CP. Dopamine antagonists in the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19 (supl. 96): 127-136.
10. Hay AM, Man WK. Effect of metoclopramide on guinea pig stomach. Antral dependence on intrinsic stores of acetylcholine. *Gastroenterology* 1979; 76: 692-696.
11. Beani L, Bianchi C, Crema C. Effects of metoclopramide on isolated guinea pig colon. 1) Peripheral sensitization to acetylcholine. *Eur J Pharmacol* 1970; 12: 320-331.
12. Pinder RM, Brodgen RN, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS. Metoclopramide: a review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1976; 12: 81-131.
13. Okwuasaba FR, Hamilton JT. The effect of metoclopramide on intestinal muscle responses and the peristaltic reflex in vitro. *Can J Physiol Pharmacol* 1976; 54: 393-404.
14. Schade RR, Dugas MC, Lhotsky DM, Gavalier JS, Vanthiel DH. Effect of metoclopramide on gastric liquid emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 10-15.
15. Gralla RJ, Itri LM, Pisko Se et al. Antiemetic efficacy of high dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981; 305: 905-909.
16. Schuurkes JAJ, Van Nueten JM. Is dopamine the inhibitory modulator of gastrointestinal motility? *Scand J Gastroenterol* 1981; 16 (supl. 67): 33-36.
17. Horowitz M, Harding PE, Chatterton PE, Collins PJ, Scheerman DJC. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1-9.
18. Brogden RN, Carmine AA, Heel RCL, Speight TM, Avery GS. Domperidone: a review of its pharmacological activity, pharmacokinetics, and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs* 1982; 24: 360-400.
19. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. Galactorrhea as side effect of domperidone. *Cr Med J* 1983; 2: 1.395-1.396.
20. Roman C, Gonella J. Extrinsic control of digestive tract motility. En: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Nueva York, Raven Press, 1981: 308.
21. Rees MR, Clark RA, Holdsworth CD, Barber DC, Howlett PJ. The effect of β -adrenoceptor agonists and antagonists on gastric emptying in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 551-554.
22. Sninsky CA, Martin JL, Mathias JR. Effect of lidamide hydrochloride, a proposed α -2-adrenergic agonist, in patients with gastroduodenal motor dysfunction (abstract). *Gastroenterology* 1983; 84: 1.315.
23. Remington M, Malagelada JR, Zinsmeister A, Fleming CR. Abnormalities in gastrointestinal motor activity in patients with short bowels: effect of a synthetic opiate. *Gastroenterology* 1983; 85: 629-663.
24. Richter J, Dalton CB, Buice RG, Castell DO. Nifedipine: a potent inhibitor of contractions in the body of the human esophagus. Studies in healthy volunteers and patients with the nutcracker esophagus. *Gastroenterology* 1985; 89: 549-554.
25. Traube M, Langue RL, McAllister RG, McCallum RW. Effect of nifedipine on gastric emptying in normal subjects. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 710-712.
26. Kin CH, Azpiroz F, Malagelada JR. Characteristics of spontaneous and drug-induced gastric dysrhythmias in a chronic canine model. *Gastroenterology* 1986; 90: 421-427.
27. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981; 80: 285-291.
28. Frank EB, Lange RC, McCallum RW. Abnormal gastric emptying in patients with atrophic gastritis with or without pernicious anemia (abstract). *Gastroenterology* 1981; 80: 1.551.
29. McCallum RW, Grill BB, Lange R et al. Definition of a gastric emptying abnormality in patients with anorexia nervosa. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 713-722.
30. Abell TL, Go VLW, Camilleri M et al. Catecholamine and gut hormone response to a meal in anorexia nervosa (abstract). *Gastroenterology* 1985; 88: 1.299.

31. Rees WDW, Miller LJ, Malagelada JR. Dyspepsia, antral motor dysfunction, and gastric stasis of solids. *Gastroenterology* 1980; 78: 360-365.
32. Meyer JH, MacGregor IL, Gueller R, Martin P, Cavalieri R. ^{99m}Tc-tagged chicken liver as a marker of solid food in the human stomach. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 296-304.
33. McCallum RW, Saladino T, Lange R. Comparison of gastric emptying rates of intracellular and surface-labeled chicken liver. *Nucl Med* 1980; 21: 67.
34. Brown ML, Malagelada JR. Gastric emptying tests. En: Wahner HW, ed. *Nuclear medicine: quantitative procedures*. Boston, Little, Brown & Company, 1983: 171-181.
35. Thomforde Gm, Brown ML, Malagelada JR. Practical solid and liquid phase markers of studying gastric emptying in man. *J Nucl Med Tech* 1985; 13: 11-14.
36. Malagelada JR, Robertson JS, Brown ML et al. Intestinal transit of solid and liquid components of a meal in health. *Gastroenterology* 1984; 87: 1.255-1.263.
37. Camilleri M, Malagelada JR, Brown ML, Becker G, Zinsmeister AR. Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans. *Am J Physiol* 1985; 249: 580-585.
38. Camilleri M, Malagelada JR, Stanghellini V, Sheos SC, Fealey RD. Gastrointestinal motility disturbances in patients with orthostatic hypotension. *Gastroenterology* 1985; 88: 1.852-1.859.
39. Malagelada JR, Stanghellini V. Manometric evaluation of functional upper gut symptoms. *Gastroenterology* 1985; 88: 1.223-1.231.
40. Camilleri M, Malagelada JR. Abnormal intestinal motility in diabetics with gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 420-427.
41. Mathias JR, Sninsky CA, Millar HD, Clench MH, Davis RH. Development of an improved multipressure-sensor probe for recording muscle contraction in human intestine. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 119-123.
42. Valori RM, Daniel EE, Collins SM, Fury J, Shannon S. Tube-mounted strain gauges are inferior to perfused tubes in recording gastrointestinal motor activity (abstract). *Gastroenterology* 1985; 880: 1.622.
43. Camilleri M, Malagelada JR, Stanghellini V, Zinsmeister AR, Kao PC, Li CH. Dose-related effects of intravenous synthetic human β -endorphin and naxolone on fed upper gastrointestinal motility. *Am J Physiol* 1986; 251: 147-154.
44. Camilleri M, Malagelada JR, Brown ML, Becker G, Zinsmeister AR. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1986; 91: 94-99.
45. Elashoff BD, Ready TJ, Meyes JH. Analysis of gastric emptying data. *Gastroenterology* 1982; 83: 1.300-1.312.
46. Mearin F. Alteraciones funcionales digestivas. *Patmos, Patología Digestiva*. Madrid, Doyma, 1988.
47. Snape WJ, Battle WM, Schwartz SS, Braunstein SN, Goldstein HA, Alavi A. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus: a double-blind controlled trial. *Ann Intern Med* 1982; 96: 444-446.

DISCUSIÓN

F. GARCÍA-ALONSO: Un aspecto que nos preocupa a las personas que tenemos que valorar estudios clínicos con fármacos en el área del aparato digestivo, es la evaluación de fármacos en enfermedades o síndromes aparentemente mal definidos. Con relativa frecuencia debemos evaluar ensayos clínicos que pretenden estudiar la eficacia de un fármaco por ejemplo en la dispepsia no ulcerosa. Mi pregunta concreta sería: ¿pueden los datos gastrocinéticos establecer unos patrones definitorios en este tipo de patologías? Otro ejemplo podría ser el síndrome del colon irritable.

F. MEARIN: Creo que en la actualidad la dispepsia funcional es un síndrome clínico muy bien definido cuando se es estricto en los criterios de selección. Sin embargo, este síndrome engloba distintas alteraciones, ya que tal como nosotros hemos comprobado, sólo el 25% de las dispepsias funcionales presentan hipomotilidad antral, un porcentaje incluso inferior tie-

nen alteraciones motoras intestinales, y en algunos casos no se encuentra nada. Pero como síndrome clínico considero que está bien establecido, al igual que el síndrome del intestino irritable. Lo que ocurre es que hay una cierta confusión y una mala utilización de las denominadas alteraciones funcionales digestivas. Lo que nosotros podemos hacer con los estudios gastrocinéticos es establecer el diagnóstico de gastroparesia midiendo la actividad motora o el vaciamiento gástrico. La gastroparesia afecta a un subgrupo de estos pacientes que porcentualmente representan una minoría.

En cualquier caso, desde el punto de vista terapéutico es muy importante saber cuál es el origen de los síntomas y cuál es la respuesta. Por ejemplo, hay estudios muy claros, fundamentalmente con metoclopramide, que demuestran una mejoría sintomática en pacientes sin gastroparesia. Es decir los fármacos

- gastrocinéticos, que tienen además otros efectos, no sólo mejoran a los pacientes con hipomotilidad sino que en otras ocasiones mejoran a los que no la presentan.
- F. GARCÍA-ALONSO: Al hilo de lo que ha comentado usted acerca de la metoclopramida, algunos fármacos, como por ejemplo el sulpiride, muy utilizado en terapéutica, que tienen efectos centrales relativamente importantes y tienen también un efecto cinético. ¿Existen evidencias clínicas de la eficacia de este tipo de fármacos?
- F. MEARIN: Personalmente con el sulpiride no tengo experiencia, lo que sí es cierto es que muchos de los efectos adversos que en un principio se atribuyeron a ciertos fármacos gastrocinéticos han resultado ser efectos beneficiosos. Por ejemplo, en los estudios en gastroparesia diabética hay discrepancias entre los efectos sintomáticos y los efectos motores debido a la acción central sobre la náusea y el vómito. Algunos fármacos no mejoran la actividad motora, pero mejoran la clínica. Cuando se utilizan fármacos gastrocinéticos que no atraviesan la barrera hematoencefálica mejora la actividad motora gástrica, pero no siempre mejora la sintomatología.
- A. PÉREZ-CAMPOS: Muchas veces, cuando se presentan resultados de un fármaco gastrocinético, tras su evaluación en personas sanas, la pregunta es: ¿por qué es necesario demostrar que un fármaco gastrocinético es efectivo mejorando por ejemplo el vaciado gástrico de un voluntario sano que ya lo tiene normal? ¿o quizás es este un primer paso necesario antes de evaluar el fármaco en pacientes? Y otra pregunta sería ¿tiene usted experiencia de que un fármaco no haya demostrado actividad en individuos sanos pero sí en pacientes?
- F. MEARIN: Mi experiencia se refiere a pacientes con gastroparesia o seudoobstrucción.
- F. GARCÍA-ALONSO: Una práctica habitual en la farmacología clínica de los medicamentos que modifican la secreción gástrica, por ejemplo antagonistas H_2 , o inhibidores de la bomba potasio hidrogeniones es evaluar sus efectos sobre la secreción gástrica en voluntarios sanos. Es una prueba muy típica y es predictiva del efecto del medicamento. Por tanto, creo que posiblemente tenga sentido estudiar fármacos gastrocinéticos en voluntarios sanos.
- F. MEARIN: Sí, pero la situación es un poco distinta porque en el primer caso es posible lograr una inhibición máxima de la secreción ácida-gástrica. Sin embargo, la actividad motora está regida por un marcapasos gástrico, cuya actividad normal (3 c.p.m.) no puede aumentarse a no ser que se induzca una taquigastria.
- O. BAKKE: Yo creo que es un proceso lícito y normal en el desarrollo de un nuevo fármaco buscar un efecto farmacológico. Otra cosa es, si este efecto farmacológico es clínicamente útil. Pero como primer paso es normal buscar una actividad en el voluntario, para posteriormente aplicarla al paciente.