

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

FARMACOGNOSIA

ITOPRIDA

" PROCINÉTICO DE PRIMERA LÍNEA "

MOTILIDAD
•
DIGESTIÓN

INFORMACIÓN
CIENTÍFICA
ACTUALIZADA

2023

sanfer®

Digamot[®]
Itoprida



Farmacognosia

Digamot[®]
Itoprida

Itoprida

“ PROCINÉTICO DE PRIMERA LÍNEA “

Material Científico de interés para Médicos



Es una publicación de SET Creativo Comunicación. Correo electrónico: set.creativo@yahoo.com.mx para Laboratorios Sanfer de México con el apoyo editorial y autorización de Medical Consulting, S.A. de C.V. Centenario 1810, Col. Bosques de Tarango, 01580-CDMX © 2021 Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico o digital sin permiso previo y por escrito del titular. Análisis realizado por el Dr. Marco Antonio Tovar Sosa. Facultad de Medicina UNAM.

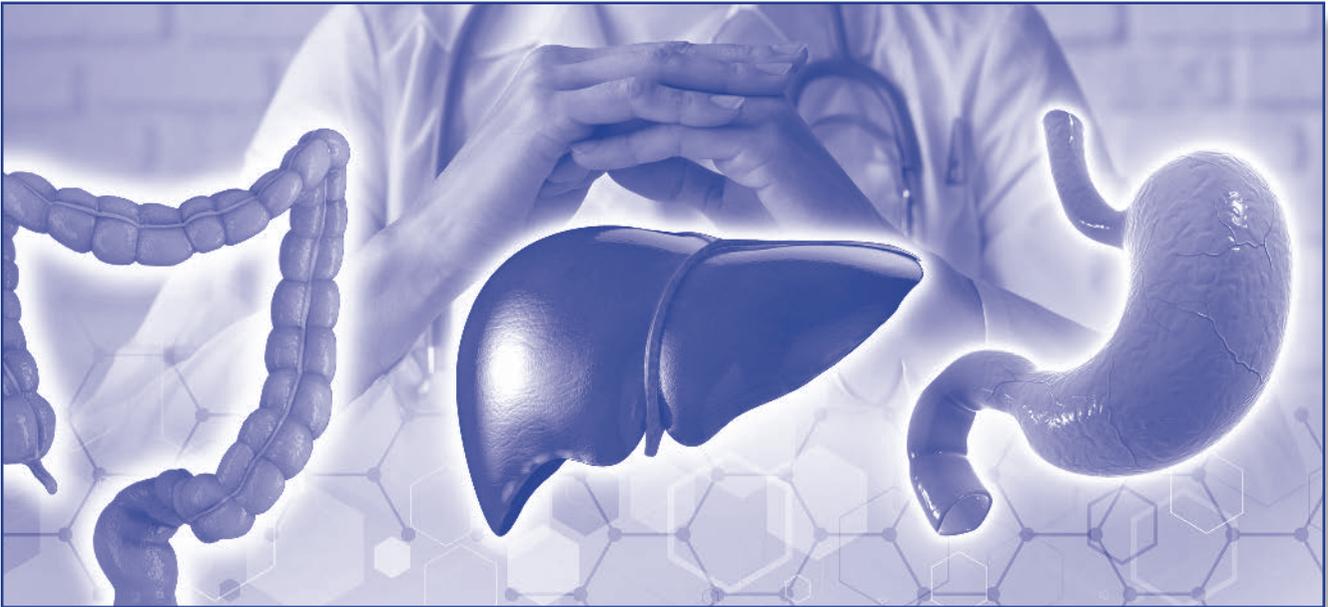
Los autores y editores han revisado el contenido de este documento, utilizando como referencia la información científica disponible al momento de su preparación; sin embargo, el lector puede detectar discrepancias con alguna información publicada en fecha posterior, o con la opinión de alguno de los autores. Por esta razón, recomendamos confirmar la información de este documento, especialmente cuando se trate de la administración para prescribir autorizada en México.





Contenido

• Introducción	6
• Procinéticos	7
• Procinéticos frente a placebo	8
• Itoprida	10
• Estructura química	10
• Mecanismo de acción	11
• Farmacocinética	12
• Interacciones farmacológicas	13
• Tolerabilidad	13
• Comparación con metoclopramida	14
• Experiencia clínica con itoprida	14
• Estreñimiento por opioides	16
• Síndrome de intestino irritable con diarrea	17
• Pacientes gravemente enfermos que reciben nutrición enteral	17
• Motilidad gastrointestinal reducida en diabetes	19
• Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): ¿solo un IBP?	20
• Manejo del íleo posoperatorio	21
• Comentario	22



Introducción

Los síntomas relacionados con la motilidad gastrointestinal disminuida son tema de preocupación constante en el paciente que los padece y asunto de revisión constante en lo que respecta al tratamiento, por parte del médico. La gama de molestias es amplia e incluye sensación de plenitud gástrica, dolor abdominal superior, anorexia, acidez, náusea, vómito y temas más específicos como son la dispepsia no ulcerosa, la gastritis crónica o el estreñimiento inducido por el consumo de opioides, entre otros.

En los últimos años se ha apreciado que los síntomas del tracto digestivo alto compatibles con gastroparesia pueden surgir de diversas disfunciones motoras gástricas que constituyen blancos potenciales para los agentes farmacológicos, ampliando así el espectro de abordajes terapéuticos. Hay tres disfunciones motoras do-

minantes que pueden dar lugar a diversas manifestaciones o síntomas: vaciamiento gástrico, acomodación gástrica y disfunción pilórica. Es relevante notar que, en pacientes con síntomas gastrointestinales altos, hay alrededor del 25% de pacientes con vaciamiento gástrico retardado, cerca del 25% con alteración de la acomodación gástrica y aproximadamente 25% con la combinación de ambas disfunciones motoras gástricas. Además, entre los pacientes con gastroparesia, un subgrupo de aquellos con hipomotilidad antral también tiene evidencia de piloroespasmo. (1)

La presente revisión presenta a usted un repaso sobre el tema apasionante de los procinéticos en este campo, específicamente sobre uno de los productos que mejor desempeño ha tenido en la terapéutica actual: la **itoprida**, fármaco que ha demostrado reiteradamente su excelente desempeño en el área gastroenterológica.

Estos medicamentos se utilizan para aliviar síntomas relacionados con este tipo de patologías, como la náusea, vómito, distensión abdominal, eructos, acidez estomacal, molestias epigástricas y otras. (3)

Procinéticos frente a placebo

La eficacia de los procinéticos frente a placebo ha sido evaluada en varios metaanálisis. Una revisión sistemática Cochrane incluyó 24 ECA y un total de 3,178 pacientes adultos con dispepsia no ulcerosa. En este metaanálisis la reducción de síntomas de la dispepsia como variable dicotómica estuvo disponible en 19 estudios y se observó un beneficio significativo de los procinéticos sobre placebo (reducción relativa del riesgo [RRR], 33%; IC del 95%: 18-45) y un número necesario para tratar (NNT) = 5 (IC del 95%: 4-10). Respecto a los síntomas individuales, la revisión Cochrane demostró una reducción significativa de dolor epigástrico o malestar (8 ECA; n = 616; RR = 0.36 [0.20, 0.64]); saciedad temprana (6 ECA; n = 420; RR = 0.44 [0.29, 0.67]), distensión abdominal (8 ECA; n = 659; RR = 0.50 [0.32, 0.80] y náusea (6 ECA; n = 337; RR = 0.42 [0.21, 0.83]), además de una buena tolerabilidad al tratamiento (efectos adversos informados con procinéticos del 7% al 47% y con placebo del 3% al 31%). (2)

En 2007, se publicó una revisión sistemática que incluyó 27 estudios en pacientes con dispepsia funcional (DF) (1,844 recibieron procinéticos y 1,591 placebo) procedentes de Asia,

Norteamérica y Europa, y se encontró que la valoración global de todos los estudios favorecía a los procinéticos (RR = 0.295 (IC del 95%: 0.208-0.382, P < 0.001; RRR = 30%). (2)

Cuando se observan los resultados de metaanálisis que valoran la eficacia de otros procinéticos que no estaban prácticamente representados en la revisión Cochrane, como (3 ECA de frente a placebo y 7 ECA de **itoprida** frente a otros procinéticos), se registró una mayor eficacia en la reducción de síntomas globales frente a placebo y frente a otros fármacos del grupo, por lo que el estadístico de síntomas globales podría haber sido mejor si se hubiera incluido este medicamento. (2)

Un trabajo de revisión sobre procinéticos (González, 2014), en forma general e individual, emitió consideraciones importantes sobre este grupo de fármacos, algunas de las cuales se enlistan a continuación:

Itoprida, procinético de primera línea

✓	Los procinéticos en pacientes con DF mejoran los síntomas globales, particularmente los relacionados con el síndrome de malestar posprandial (SMP).
✓	En pacientes con DF con predominio de saciedad y plenitud posprandial se sugieren los procinéticos como opción terapéutica inicial.
✓	En los pacientes con DF en los que predominen los síntomas de dismotilidad, se recomiendan los procinéticos.
✓	La toxicidad cardiovascular de cisaprida limita su uso en DF.
✓	Domperidona no se considera el fármaco de elección para el tratamiento de dispepsia funcional por presentar menor eficacia que otros fármacos del grupo.
✓	Metoclopramida parece presentar menos eficacia que otros fármacos del grupo y mayor riesgo de efectos extrapiramidales.
✓	Itoprida ha demostrado superioridad en el tratamiento de la DF frente a otros fármacos como domperidona y mosaprida.
✓	En la elección del procinético para el tratamiento de la DF se recomienda valorar la eficacia frente a los síntomas específicos del paciente, así como la tolerabilidad del fármaco. (2)

Cabe señalar que ha habido una amplia investigación sobre los efectos de diversas clases de medicamentos dirigidos a diferentes mecanismos fisiopatológicos, incluida la contracción o coordinación defectuosa del estómago que se manifiesta con síntomas y retraso objetivo del vaciamiento gástrico. Los datos hasta ahora informados representan un buen augurio para el desarrollo de tratamientos eficaces para la gastroparesia. Estos incluyen la modulación inmunitaria (como los macrófagos), la reversión del estrés oxidativo, las terapias farmacológicas directas dirigidas a los receptores fundamentales sin inducir efectos adversos y la piloromiotomía endoscópica. (1)



Itoprida

Itoprida

La **itoprida** fue desarrollada originalmente en Japón, por una empresa dedicada a la investigación y desarrollo de diversos fármacos (Hokuriku Seiyaker Co. Ltd.) y fue lanzada y comercializada en ese país en 1995.

Estructura química

La fórmula química de la **itoprida** se describe como clorhidrato de N-[P-[2-[dimetilamino]etoxil]encil]veratramida. Su fórmula molecular es $C_{20}H_{26}O_4 \text{ HCl}$. La estructura química del clorhidrato de **itoprida** se muestra a continuación: (3)

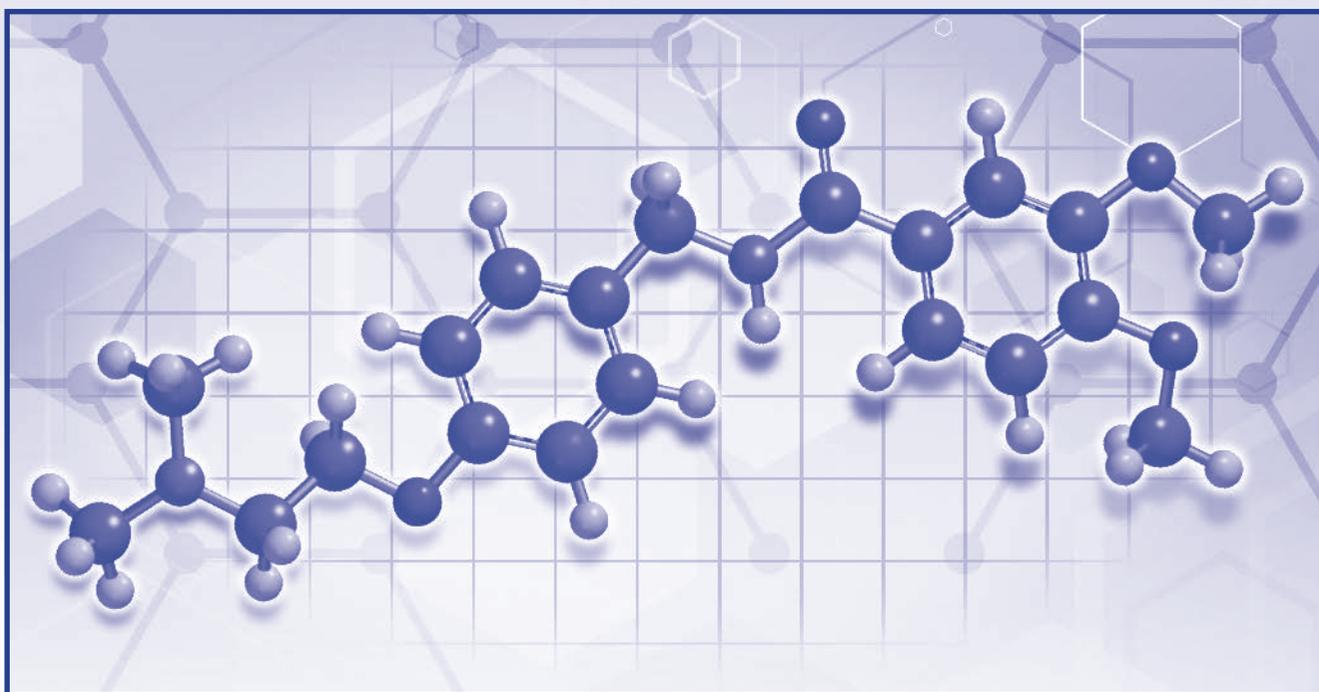


Figura 3. Estructura química de itoprida (3D)

Mecanismo de acción

Itoprida tiene actividad anticolinesterasa (AChE), así como acción antagonista del receptor de dopamina D2 y estas acciones se aplican para el tratamiento sintomático de diversos trastornos de la motilidad gastrointestinal. Está bien establecido que existen receptores M3 en la capa del músculo liso en todo el intestino y que la acetilcolina (ACh) liberada de las terminaciones nerviosas entéricas estimula la contracción del músculo liso por medio de los

receptores M3. La enzima AChE hidroliza la ACh liberada, la inactiva y, por lo tanto, inhibe la motilidad gástrica que conduce a diversos trastornos digestivos. Además de la ACh, la dopamina está presente en cantidades significativas en el tracto gastrointestinal y tiene varios efectos inhibitorios sobre la motilidad gastrointestinal, incluida la reducción del esfínter esofágico inferior y la presión intragástrica. Estos efectos parecen resultar de la supresión de la liberación de ACh de las neuronas motoras mientéricas y están mediados por el subtipo D2 de receptores de dopamina. (3)

Itoprida, en virtud de su an-

tagonismo del receptor de dopamina D2, elimina los efectos inhibitorios sobre la liberación de ACh. También inhibe la enzima AChE que previene la degradación de ACh. El efecto neto es un aumento en la concentración de ACh, que a su vez promueve la motilidad gástrica, aumenta la presión del esfínter esofágico inferior, acelera el vaciamiento gástrico y mejora la coordinación gastroduodenal. Este modo de acción dual de Itoprida es único y diferente de las acciones de otros agentes procinéticos disponibles en el mercado. (3)



Itoprida activa la motilidad propulsora gastrointestinal mediante la acción antagonista de los receptores de dopamina D2 y la acción inhibitoria de la acetilcolina esterasa. Itoprida activa la liberación de acetilcolina e inhibe su degradación.



Tiene una acción antiemética que se basa en la interacción con los receptores de dopamina D2 en la zona quimiorreceptora. Esta acción se demostró mediante una inhibición dosis-dependiente del vómito inducido por apomorfina en perros.



Itoprida acelera el vaciado gástrico en humanos.



En estudios con animales, la administración de una dosis única de **itoprida** apoyó el vaciado gástrico.



Itoprida tiene una alta acción específica en la parte superior del tracto gastrointestinal.



Itoprida no influye en las concentraciones plasmáticas de la gastrina.

Cuadro 1. Mecanismo de acción de itoprida (4)

Farmacocinética

Absorción

En su administración por vía oral, **itoprida** se absorbe rápida y extensamente y sus concentraciones séricas máximas se alcanzan dentro de los 35 minutos posteriores a la administración. Por lo tanto, tiene un inicio de acción rápido, a diferencia de cisaprida o mosaprida, que tardan alrededor de 60 minutos en alcanzar sus concentraciones plasmáticas máximas. Cabe señalar que la ingesta de alimentos no afecta su absorción. (3)

Después de la administración repetida de dosis en el rango de 50 a 200 mg 3 veces al día por un periodo de 7 días, **itoprida** y sus metabolitos han mostrado una farmacocinética de tipo lineal, con acumulación mínima. (4)

Distribución

Alrededor del 96% de **itoprida** se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Menos del 15% de la parte unida a la **itoprida** se une a la alfa-1-glicoproteína ácida.

En ratas, **itoprida** se distribuye ampliamente en los tejidos ($Vd\beta = 6.1$ l/kg), excepto en el sistema nervioso central; alcanza altas concentraciones en riñones, intestino delgado, hígado, glándulas suprarrenales y estómago. La unión a proteínas en ratas fue menor que en humanos (78% frente a 96%). La penetración en el sistema nervioso central fue mínima. Se ha observa-

do que **itoprida** se excreta en la leche de ratas lactantes. (4)

Biotransformación

Itoprida se metaboliza ampliamente en el hígado de los seres humanos. Se han identificado tres metabolitos de los cuales solo uno manifiesta actividad menor sin importancia farmacológica (alrededor del 2 al 3% del efecto de **itoprida**). (4)

Itoprida se metaboliza por la flavina monooxigenasa (FMO3). La cantidad y eficacia de las isoenzimas FMO humanas se pueden relacionar con un polimorfismo genético que puede dar lugar a una condición rara autosómica recesiva conocida como trimetilaminuria (síndrome del olor a pescado). La vida media biológica en pacientes con trimetilaminuria puede ser más prolongada. (4)

Los estudios farmacocinéticos in vivo de reacciones mediadas por CYP no han mostrado inhibición o inducción de CYP2C19 y CYP2E1 causadas por **itoprida**. La administración de **itoprida** no influye en el contenido de CYP ni en la actividad de la uridina-difosfato-glucuronil transferasa. (4)

Eliminación

Itoprida y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina. La cantidad de **itoprida** y N óxido excretados después de una dosis terapéutica oral única a voluntarios sanos fue del 3.7%, correspondiente al 75.4%. Se ha calcu-

lado que la vida media de **itoprida** es de unas 6 horas. (4)

Interacciones farmacológicas

A diferencia de cisaprida y el citrato de mosaprida, **itoprida** es metabolizada por la enzima monooxigenasa que contiene flaving y no por el sistema enzimático del citocromo P450. Por lo tanto, carece del riesgo de una interacción farmacocinética significativa con los inhibidores de la enzima citocromo P450, como los macrólidos y los agentes antifúngicos azólicos. (3)

Los estudios preclínicos y clínicos hasta la fecha indican que este fármaco no tiene el potencial de provocar la prolongación de los intervalos QT, a diferencia de cisaprida y mosaprida. La afinidad de cisaprida por los receptores 5HT₄ en el corazón se ha implicado en los efectos cardíacos indeseables del fármaco, pero **itoprida** no tiene afinidad por los receptores 5HT₄, lo que hace que este fármaco sea un agente procinético mejor y más seguro. (3)

En estudios con animales no se ha establecido la seguridad de **itoprida** en hembras preñadas, aunque no se han registrado anomalías en la organogénesis ni en el desarrollo fetal. (3)

Tolerabilidad

Tras la restricción que se impuso en algunos países al uso de cisaprida y el informe posterior del potencial arrítmico de mosaprida, la seguridad de los fármacos procinéticos ha sido motivo de preocupación. En contraste, se ha demostrado que **itoprida** se tolera bien y presenta pocas reacciones adversas menores en forma de diarrea, cefalea o dolor abdominal. No tiene efectos significativos sobre el sistema nervioso central y, por lo tanto, carece de efectos secundarios extrapiramidales e hiperprolactinemia, como se observa con otros medicamentos procinéticos como la metoclopramida y la domperidona. Tampoco ha mostrado efecto alguno sobre el sistema cardiovascular. (3)

Comparación con metoclopramida

La función motora del tracto gastrointestinal (TGI) puede ser modulada por fármacos procinéticos o miorelajantes, según la naturaleza del trastorno. Se ha señalado que existe una necesidad frecuente de facilitar el vaciado gástrico en el tratamiento de la dispepsia funcional. Entre los fármacos procinéticos utilizados hay compuestos que pertenecen a las clases colinérgicas y adrenolíticas. Además, los fármacos que tienen afinidad por los receptores de serotonina, motilina y opioides también participan en el alivio del vaciado gástrico retardado. (5)

En este sentido, como fue señalado anteriormente, **itoprida** es un procinético que actúa mediante el bloqueo de los receptores D2 además de la inhibición de la colinesterasa. Por otro lado, el efecto procinético de la metoclopramida está mediado por el bloqueo del receptor D2. Un estudio realizado por Kamel et al. analizó el efecto de dos fármacos procinéticos (**itoprida** y metoclopramida) sobre la motilidad de diferentes partes del TGI. Los resultados del estudio demostraron que tanto la **itoprida** como la metoclopramida produjeron incrementos significativos en la amplitud de contracción del fondo de estómago de ratas, y piloro, yeyuno y colon de conejo, en una concentración dosis-dependiente; también se demostró que **itoprida** es más potente como procinético en estas partes del TGI, lo que es evidente por la baja ED50 de **itoprida** en comparación con la de metoclopramida. En conclusión, los autores

afirmaron preferir **itoprida** como procinético a la metoclopramida porque tiene una mayor potencia, además de optimizar la motilidad del TGI superior e inferior. (5)

Experiencia clínica con itoprida

Dispepsia funcional

Abid et al. analizaron el efecto de **itoprida** sobre la acomodación gástrica, el vaciamiento gástrico y la capacidad de tolerar líquidos nutritivos y los síntomas de la DF en pacientes con dispepsia funcional (DF). Para ello estudiaron un total de 31 pacientes con diagnóstico de DF según los criterios de ROMA III. Después de la asignación aleatoria, 15 pacientes recibieron **itoprida** mientras que otros 16 recibieron placebo. La acomodación gástrica se determinó mediante gammagrafía gástrica. Se les realizó una prueba de amplitud octanoica marcada con ^{13}C para evaluar el vaciado gástrico. La capacidad de tolerar la bebida líquida nutritiva se verificó mediante la prueba de capacidad de saciedad para beber. El grupo de intervención comprendía 150 mg de **itoprida**. Los pacientes de ambos brazos fueron seguidos durante 4 semanas. (6)

La edad promedio de los participantes fue de 33 años (DE = 7.6), la mayoría de ellos varones (67.7%). Los autores encontraron que la **itoprida** no tuvo efecto sobre la acomodación gástrica medida en diferentes volúmenes en el grupo

de **itoprida** y en el control con el estómago vacío ($P = 0.14$), a los 20 min ($P = 0.38$), 30 min ($P = 0.30$), 40 min ($P = 0.43$), 50 min ($P = 0.50$), 60 min ($P = 0.81$), 90 min ($P = 0.25$) y 120 min ($P = 0.67$). El vaciado gástrico realizado en una submuestra ($n = 11$) no mostró diferencias significativas ($P = 0.58$) entre el grupo de **itoprida** y el de placebo. No hubo una mejoría significativa en la capacidad de tolerar líquidos en el grupo de **itoprida** en comparación con el placebo ($P = 0.51$). Del mismo modo, no hubo una mejoría significativa de síntomas evaluados a través de una puntuación compuesta de síntomas ($p = 0.74$). El cambio en el intervalo QT en el grupo de **itoprida** no fue significativamente diferente al del placebo (0.10). Los autores concluyeron que **itoprida** no presenta ningún efecto negativo sobre parámetros importantes como son la acomodación gástrica, el vaciamiento gástrico y el volumen máximo tolerado en pacientes con DF. (6)

Otro estudio en donde se relacionó **itoprida** con la DF, fue realizado por Huang et al. Ellos llevaron a cabo un metaanálisis en donde evaluaron estudios realizados sobre los efectos te-

rapéuticos de **itoprida** frente a otros fármacos (placebo, domperidona, mosaprida) en casos de DF. Los estudios controlados aleatorios (ECA) de **itoprida** para la DF se recuperaron de diversas bases de datos. Extrajerón y analizaron información utilizando el riesgo relativo (RR) y la desviación media ponderada, según correspondiera. Aplicaron un modelo de efectos fijos o aleatorios, basado en la heterogeneidad de los artículos incluidos y utilizaron la inspección visual de los gráficos en embudo (funnel plots) para evaluar el sesgo de publicación. (7)

Incluyeron nueve ECA, de los que se contabilizaron 2,620 casos de DF; 1,372 habían recibido tratamiento con itoprida y 1,248 casos placebo u otros fármacos (grupos de control). En comparación con los grupos de control, **itoprida** tuvo valores de RR superiores de 1.11 [IC del 95%: (1.03, 1.19), $P = 0.006$], 1.21 [IC del 95%: (1.03, 1.44), $P = 0.02$] y 1.24 [IC del 95%: (1.03, 1.44), $P = 0.02$] y 1.24 [IC del 95%: (1.03, 1.19)], IC del 95%: (1.01, 1.53), $P = 0.04$] para la evaluación global del paciente, plenitud posprandial y saciedad temprana, respectivamente. Para la puntuación del cuestionario de dis-

pepsia de Leeds, la desviación media ponderada fue -1.38 [IC del 95%: (-1.75, -1.01), $P < 0.01$]. La incidencia de efectos adversos fue similar en los grupos de **itoprida** y de control. Los gráficos en embudo para todos los indicadores no mostraron evidencia de sesgo de publicación. Los autores concluyeron que **itoprida** mostró una buena eficacia en términos de evaluación global de pacientes, plenitud posprandial y saciedad temprana en el tratamiento de pacientes con DF y mostró una baja tasa de reacciones adversas. Aseguraron que **itoprida** puede mejorar en gran medida la puntuación de los síntomas propios de síndromes de la dispepsia funcional. (7)

En otro estudio controlado con placebo en pacientes con DF, se evaluó la eficacia de **itoprida**. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir **itoprida** (50, 100 o 200 mg tres veces al día) o placebo. Después de ocho semanas de tratamiento, se analizaron tres criterios de evaluación primaria de eficacia: el cambio desde el inicio en la gravedad de los síntomas de la dispepsia funcional (según la evaluación del Leeds Dyspepsia Questionnaire), la

evaluación global de la eficacia de los pacientes (la proporción de casos sin síntomas o con mejoría marcada), y la intensidad del dolor o plenitud, según una escala de cinco grados. (8)

Para ello asignaron en forma aleatoria a 554 pacientes; 523 tenían datos de resultados y podían incluirse en los análisis. Después de ocho semanas, 41% de aquellos que recibieron placebo no presentaron síntomas o presentaron una mejoría notable, en comparación con el 57%, 59% y 64% de quienes recibieron **itoprida** en dosis de 50, 100 o 200 mg tres veces al día, respectivamente ($P < 0.05$ para todas las comparaciones entre placebo e **itoprida**). Aunque la puntuación de los síntomas mejoró de manera significativa en los cuatro grupos, un análisis general reveló que **itoprida** fue significativamente superior al placebo, con la mayor mejoría registrada en la puntuación de los síntomas en los grupos de 100 y 200 mg (-6.24 y -6.27, en comparación con -4.50 en el grupo placebo; $P = 0.05$). El análisis de los criterios de evaluación combinados de dolor y plenitud mostró que **itoprida** produjo una mayor tasa de respuesta que el placebo (73% frente a 63%, $P = 0.04$). Los autores de este estudio concluyeron que **itoprida** mejora significativamente los síntomas en pacientes con dispepsia funcional. (8)

Por último, el Consenso mexicano sobre la dispepsia, publicado en el 2017, señaló dentro de sus enunciados finales consensuados un metaanálisis que incluyó 24 estudios y que analizó el efecto de la **itoprida** frente a placebo, encontrando una reducción de síntomas del 33% y un NNT de 6. De igual forma, también se refirió al metaanálisis antes referido de Huang,

cuyas conclusiones coinciden en gran parte con el de Moayyedi, con resultados positivos a favor de **itoprida**. (9)

Estreñimiento por opioides

Es sabido que la mayoría de los clínicos prescriben laxantes de manera sistemática para prevenir el estreñimiento inducido por opioides (EIO). La evidencia que respalda la eficacia de los procinéticos para esta indicación es escasa. Por ello se realizó un estudio cuyo objetivo fue verificar si la **itoprida**, añadida a la terapia preventiva de EIO, aumenta la eficacia de la prevención del estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos que recibían cuidados paliativos. Para ello llevaron a cabo un estudio observacional basado en un cuestionario en el que todos los pacientes recibieron laxantes regulares más uno de los siguientes: oxycodona/naloxona (OXN); **itoprida** (ITP); u oxycodona/naloxona + **itoprida** (OXN+ITP). El criterio de valoración primario fue la disminución de la necesidad de uso de laxantes en una escala de 0 a 4, evaluada después de siete días de tratamiento. (10)

De los pacientes reclutados para el estudio, 92 cumplieron los criterios de inclusión en los cuatro grupos: OXN ($n = 12$), ITP (11), OXN+ITP (9) y el grupo control (laxantes solo en caso necesario, 60). La necesidad de laxantes disminuyó en los grupos donde se administró **itoprida**, con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo control, oxycodona/naloxona ($p = 0.009$) o en combinación. La OXN

Itoprida, procinético de primera línea

no disminuyó la necesidad del uso de laxantes ($p = 0.22$). Las conclusiones del estudio señalaron que todas las intervenciones parecieron igualmente eficaces en la prevención de OIC. Sin embargo, agregar **itoprida** permitió una disminución en la necesidad del uso de laxantes en pacientes con EIO y parece ser valioso en esta condición a menudo refractaria. (10)

Síndrome de intestino irritable con diarrea

Una de las patologías más frecuentes en la gastroenterología es el síndrome del intestino irritable con diarrea (SII-D). En este contexto, se realizó un estudio que tuvo como objetivo observar la eficacia de **itoprida** en pacientes con SII-D acompañado de distensión abdominal. Los autores incluyeron 80 pacientes con esta patología, quienes fueron asignados aleatoriamente en un grupo de observación (con **itoprida**) o en un grupo control ($n=40$, cada grupo). Después del tratamiento entre los dos gru-

pos se estudiaron y compararon los síntomas clínicos, eficacia del fármaco, calidad de vida de los pacientes, sus emociones negativas y salud mental. (11)

Se encontró que, después del tratamiento de 6 semanas, los síntomas abdominales en los dos grupos mejoraron, pero la mejoría en el grupo con **itoprida** fue más significativa que en el grupo control. En comparación con el grupo de control, los pacientes del grupo **itoprida** tuvieron una mejor eficacia y tasas eficaces totales más altas ($P < 0.05$). Las puntuaciones de función fisiológica, rol físico, función social, rol emocional y dolor corporal en el grupo de **itoprida** fueron mejores que las del grupo de control (todos $P < 0.05$). En los dos grupos, las puntuaciones anteriores, después del tratamiento, fueron significativamente mejores que antes del tratamiento ($P < 0.05$); después del tratamiento, las tres puntuaciones en el grupo de **itoprida** fueron significativamente mejores que las del grupo de control ($P < 0.05$). La conclusión del estudio fue que **itoprida** es un fármaco que puede aliviar los síntomas clínicos y mejorar la calidad de vida y el estado de salud mental de

los pacientes con SII-D acompañada de distensión abdominal, por lo que es una opción terapéutica a tomar en cuenta. (11)

Pacientes gravemente enfermos que reciben nutrición enteral

En adultos críticamente enfermos es común la intolerancia a la nutrición enteral y puede causar diversos trastornos adicionales importantes, como es el íleo, distensión abdominal, vómito y posibles eventos de aspiración. En este contexto, se prescriben agentes procinéticos para mejorar el vaciado gástrico. Los autores de este trabajo consideran que la eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes críticamente enfermos no está bien definida, por lo que llevaron a cabo una revisión sistemática y un metanálisis para determinar la eficacia y seguridad de los procinéticos en estos pacientes. Para ello realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library has-

Itoprida, procinético de primera línea

ta lo publicado en enero de 2016. Los estudios elegibles incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) de adultos gravemente enfermos asignados para recibir un agente procinético o placebo, y que informaron resultados clínicos relevantes. Dos revisores independientes examinaron los artículos potencialmente elegibles, seleccionaron los estudios elegibles y resumieron los datos pertinentes. Calcularon el riesgo relativo (RR) agrupado para los resultados dicotómicos y la diferencia de medias para los resultados continuos, con el correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95 %. Evaluaron además el riesgo de sesgo mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia mediante la metodología de clasificación de recomendaciones, evaluación, desarrollo y evaluación (GRADE). (12)

Encontraron trece ECA (con 1,341 pacientes), cuyos casos cumplían con los criterios de inclusión. Determinaron que los agentes procinéticos redujeron significativamente la intolerancia alimentaria (RR 0.73, IC del 95%: 0.55, 0.97; P = 0.03; certeza moderada), lo que se tradujo en una reducción absoluta del 17.3% (IC del 95%: 5, 26.8 %) en la intolerancia alimentaria. Los procinéticos también redujeron el riesgo de desarrollar volúmenes gástricos residuales elevados (RR 0.69; IC del 95%: 0.52, 0.91; P = 0.009; calidad moderada) y aumentaron el éxito de la colocación de una sonda de alimentación pospilórica (RR 1.60, IC del 95%: 1.17, 2.21) ; P = 0.004; calidad moderada). No hubo una mejoría significativa en el riesgo de vómito, diarrea, duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o mortalidad. En este trabajo se encontró que los procinéticos no aumentaron significati-

vamente la tasa de diarrea, por lo que concluyeron que hay evidencia de calidad moderada de que los agentes procinéticos, en términos generales, reducen la intolerancia alimentaria en pacientes en estado crítico en comparación con placebo o ninguna intervención. (12)

Sin embargo, otro estudio que analizó con mayor detalle el tema, consideró que **itoprida**, considerada como un agente procinético diferente y único entre los procinéticos disponibles debido a su doble modo de acción, así como a su tolerabilidad y seguridad, debía ser analizado con mayor detalle. Para ello, los autores diseñaron un trabajo en el que se comparó la eficacia y seguridad de **itoprida** frente a metoclopramida para la intolerancia a la alimentación enteral (IAE) en pacientes en estado crítico. Además, querían analizar la utilidad y aplicabilidad de la ultrasonografía para medir el volumen residual gástrico (VRG) en esta población. (13)

Realizaron entonces un estudio con asignación aleatoria, doble ciego, que incluyó 76 pacientes con IAE que fueron asignados a un grupo con **itoprida** o metoclopramida. El criterio de evaluación primario fue la medición del VRG mediante ultrasonografía. Los criterios de evaluación secundarios incluyeron la relación porcentual del volumen de alimentación enteral, la energía y las proteínas recibidas por los pacientes durante los siete días de tratamiento, la duración de la estancia en la UCI, parámetros de seguridad y la aparición de complicaciones infecciosas o vómito. (13)

Treinta y cinco pacientes de cada grupo completaron el estudio. En el día siete, la

itoprida disminuyó significativamente el VRG en comparación con el grupo metoclopramida ($p = 0.001$). Además, hubo un aumento significativo en las proporciones de volumen de alimentación enteral recibida, calorías y proteínas después de la terapia de una semana en el grupo de **itoprida**, en comparación con el grupo de metoclopramida ($p = 0.001$; $p = 0.002$; $p = 0.01$, respectivamente), aunque no hubo diferencias en ningún resultado secundario o efecto adverso entre los dos grupos. Se concluyó que en pacientes críticamente enfermos con IAE, **itoprida** es un fármaco bien tolerado y que presenta una eficacia superior a la metoclopramida. Además, demostraron que la ultrasonografía es un método simple, no invasivo, económico y poco exigente para las mediciones de VRG y puede ofrecer evaluaciones confiables en la modalidad de vaciado gástrico. (13)



Motilidad gastrointestinal reducida en diabetes

Una de las manifestaciones orgánicas de la diabetes también se centra en el área gastroenterológica, y este es el caso de la disminución en la motilidad gastrointestinal, lo cual acarrea una serie de manifestaciones clínicas molestas para el paciente. Un estudio realizado en India tuvo como objetivo evaluar el perfil clínico de los pacientes con diabetes y motilidad gastrointestinal (GI) disminuida y comprender el papel de la **itoprida** para abordar los síntomas de motilidad GI reducida (gastroparesia) y mantener el control glucémico. (14)

Los autores inscribieron pacientes con motilidad GI reducida establecida y confirmada mediante gammagrafía, quienes presentaban diversos grados de síntomas GI. Todos ellos recibieron 150 mg de **itoprida** según el criterio del médico. A cada uno se le valoró el perfil clínico, cambios en la gravedad

de los síntomas, índices glucémicos, tolerabilidad al medicamento y la calidad de vida (QoL), después de 8 semanas de tratamiento (evaluación del paciente de los trastornos gastrointestinales superiores-QoL [PAGI-QoL]). La edad promedio \pm desviación estándar de la población inscrita ($n = 41$) fue de 51.8 ± 12.39 años y la duración media de la gastroparesia desde la etiología subyacente fue de 67.7 ± 59.76 meses. Los síntomas comunes informados al inicio del estudio fueron distensión abdominal (68.3%), plenitud posprandial (61.0%), náusea (51.2%), saciedad temprana (41.5%), acidez estomacal (39.0%) y vómito (9.8%). (14)

El tratamiento con **itoprida** produjo una mejoría significativa en todos los síntomas ($P < 0.001$), lo que se correlacionó con una mejor QoL (reducción de la puntuación PAGI-QoL: 13.8 ± 11.48 ; $P < 0.0001$). Además, también fue evidente una mejoría significativa en los indicadores glucémicos (cambio medio desde el valor inicial de hemoglobina A1c -0.5 ± 1.18 ; glucosa plasmática en ayunas -15.3 ± 43.61 ; glucosa plasmática posprandial -24.6 ± 57.20). Estos resultados permitieron postu-

lar que **itoprida** es eficaz para el tratamiento de los síntomas de motilidad gastrointestinal reducida en pacientes con diabetes, mejorando además su calidad de vida. También fue evidente una mejoría significativa en los índices glucémicos después del tratamiento con **itoprida**. Este estudio arroja luz sobre el papel de los procinéticos, no solo para el alivio de los síntomas, sino también para mejorar el control glucémico en pacientes diabéticos con motilidad GI reducida, proporcionando así un enfoque holístico para el manejo de estos casos. (14)

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): ¿solo un IBP?

Considerando la premisa de que los procinéticos (como **itoprida**) pueden ser utilizados para el tratamiento de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que presentan una respuesta subóptima al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), se planteó una revisión sistemática para evaluar los posibles beneficios del tratamiento combinado de un IBP más un procinético para casos de ERGE. Los autores realizaron búsquedas en PubMed, la Biblioteca Cochrane y EMBASE para publicaciones sobre ensayos controlados aleatorios que compararan el tratamiento combinado de IBP más procinéticos con la monoterapia con IBP con respecto a la mejoría global de los síntomas en la ERGE (hasta febrero de

2020). El criterio de evaluación primario fue la ausencia o mejoría global de los síntomas en la ERGE. Los efectos adversos y las puntuaciones de calidad de vida (QoL) se evaluaron como criterios secundarios mediante un modelo de efectos aleatorios. La calidad de la evidencia se calificó mediante la clasificación de recomendaciones, evaluación, desarrollo y evaluación (GRADE). (15)

Este metanálisis incluyó 16 estudios con 1,446 participantes (719 en el grupo de IBP más procinético y 727 en el grupo de monoterapia con IBP). El tratamiento con IBP más procinético permitió una reducción significativa de los síntomas globales de ERGE independientemente de la refractariedad y el origen étnico de los pacientes. Además, se encontró que el tratamiento con IBP más procinético durante al menos 4 semanas fue más beneficioso que la monoterapia con IBP con respecto a la mejoría global de los síntomas. Los efectos adversos observados en respuesta al tratamiento con IBP más procinéticos no difirieron de los observados con la monoterapia con IBP. Se concluyó que la combinación de procinéticos con el tratamiento con IBP resultó ser más eficaz que los IBP solos en pacientes con ERGE, aunque señalaron que se requieren más ensayos de alta calidad con muestras de gran tamaño para verificar los efectos según el tipo de procinético. (15)

Manejo del íleo posoperatorio

El íleo posoperatorio es un efecto adverso angustiante y frecuente posterior a procedimientos como la colecistectomía laparoscópica (CCL). El objetivo de este estudio prospectivo fue evaluar si **itoprida** podría mejorar la motilidad gástrica en el periodo postoperatorio temprano después de la CCL. Para ello, los autores aplicaron electrogastrografía transcutánea (EGT), un método de diagnóstico no invasivo que permite monitorear la actividad mioeléctrica gástrica, para evaluar los cambios en la motilidad gástrica. Incluyeron 50 pacientes sometidos a CCL que vigilaron durante 3 días a partir del día de la cirugía. Se les asignó en forma aleatoria y con método doble ciego para recibir por vía oral **itoprida** (50 mg por día) o placebo (sacarina). Los registros de EGT se realizaron a las 6, 24 y 48 h después de la cirugía. La EGT se realizó en ayunas y tras estimulación con bolo líquido. Los datos de EGT se registraron con un dis-

positivo Microdigitrapper y se analizaron mediante análisis espectral y transformación de Fourier. (16)

Al comparar ambos grupos (**itoprida** y placebo), la náusea fue significativamente más frecuente en el grupo placebo tanto en el día de la cirugía como en los días 1 y 2 posoperatorios. La incidencia de vómito no difirió entre ambos grupos. Además, hubo algunas diferencias en los registros de la EGT. El día de la cirugía, el 40 y el 56% de los pacientes del grupo de placebo y de **itoprida**, respectivamente, mostraron una curva EGT fisiológica. El primer día del posoperatorio las cifras fueron del 56 y 68% y el segundo día posoperatorio del 80 y 88%. Sin embargo, estas diferencias no lograron alcanzar un nivel de significación de $p < 0.05$, probablemente debido al tamaño relativamente pequeño de los grupos. Sin embargo, los autores sugirieron que la administración perioperatoria de **itoprida** acelera la normalización de la curva EGT después de CCL. **Itoprida** fue bien tolerada y no se registraron efectos adversos graves durante el tratamiento. Estos datos indican que **itoprida** puede ser un ace-

lerador útil de la restauración del íleo posoperatorio posterior a CCL. Sin embargo, pueden ser necesarios otros estudios para probar inequívocamente el efecto beneficioso de **itoprida** en CCL, en los cuales se comparen también otros fármacos similares. (16)



Itoprida, procinético de primera línea



Comentario

Itoprida es un agente procinético único y diferente de los procinéticos disponibles hasta ahora, debido a su modo de acción dual y a la ausencia de un potencial significativo de interacciones farmacológicas. Por lo tanto, un fármaco procinético como **itoprida**, en virtud de su eficacia y tolerabilidad, podría considerarse como un **fármaco de primera elección** entre el arsenal de fármacos para el tratamiento sintomático de la dispepsia no ulcerosa, gastritis crónica y otras alteraciones de la motilidad gástrica, incluidos los trastornos intestinales funcionales. (6)



Referencias

1. Camilleri M, Atieh J. New Developments in Prokinetic Therapy for Gastric Motility Disorders. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12(Art 711500).
2. González J. Procinéticos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2014; 44(Sup 2).
3. Gupta S, Kapoor V, Kapoor B. Itopride : A Novel Prokinetic Agent. *JK Science*. 2004; 6(6): p. 106-108.
4. Pro Med CS. Itopride. Summary of product characteristics. ; 2022.
5. Kamel E, Shabayek H, Aly F, Elgarhi R. The prokinetic effect of itopride, a comparative study with metoclopramide. *Az J Pharm Sci*. 2015; 51: p. 18-30.
6. Abid S, Jafri W, Zaman M, Bilal R, Awan S, Abbas A. Itopride for gastric volume, gastric emptying and drinking capacity in functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017; 8(1): p. 74-80.
7. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan Y, Meng L. Itopride therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(48): p. 7371-7377.
8. Holtmann G, Talley N, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2006; 354: p. 832-840.
9. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, Bielsa-Fernández M, Coss-Adame E, et al.. Consenso mexicano sobre la dispepsia. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017; 82(4): p. 309-327.
10. Dzierzanowski t, Kozłowski M. Itopride increases the effectiveness of the management of opioid-induced constipation in palliative care patients: an observational non-interventional study. *Arch Med Sci*. 2019.
11. Zhang X, Qi J, Zhang L, Zhang Y. A randomized controlled trial on itopride in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea accompanied by abdominal distension. *Int J Clin Exp Med*. 2019; 12(9): p. 11618-11624.
12. Lewis K, Alqahtani Z, Mcintyre L, Almenawer S, Alshamsi F, Rhodes A, et al. *Critical Care*. 2016; 20(259).
13. Elmokadem E, Borolossy R, Bassiouny A, Hanna M, Ghaffar E, Sabri N. The efficacy and safety of itopride in feeding intolerance of critically ill patients receiving enteral nutrition: a randomized, double-blind study. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21(126).
14. Rai R, Choubal C, Agarwal M, Khaliq A, Farishta F, Harwani Y, et al. A Prospective Multicentric Postmarketing Observational Study to Characterize the Patient Population with Reduced Gastrointestinal Motility among Indian Diabetic Patients Receiving Itopride: The Progress Study. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2019; 9(3): p. 148-153.
15. Jung D, Huh C, Lee S, Park J, Shin S, Lee Y. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021; 27(2): p. 165-175.
16. Gürlich R, Frasko R, Maruna P, Chachkhiani I. Randomized Clinical Trial of Itopride for the Treatment of Postoperative Ileus after Laparoscopic Cholecystectomy. *Chir Gastroenterol*. 2004; 20: p. 61-65.

Diga **SÍ** a la *motilidad* con el

NUEVO **Digamot**[®]
Itoprida

Digestión *en movimiento*



Versión digital

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

FARMACOGNOSIA

ITOPRIDA

" PROCINÉTICO DE PRIMERA LÍNEA "

MOTILIDAD · DIGESTIÓN

INFORMACIÓN CIENTÍFICA ACTUALIZADA

2023