

PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Levosulpirida en el manejo de la dispepsia funcional y la gastroparesia

Jordi Serra

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 6 de julio de 2010; aceptado el 16 de julio de 2010

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Levosulpirida;
Gastroparesia;
Dispepsia;
Procinético;
Vómitos

KEYWORDS

Levosulpiride;
Gastroparesis;
Dyspepsia;
Prokinetic;
Vomiting

Resumen

Levosulpirida es un isómero de la sulpirida que ejerce su acción procinética mediante un mecanismo dual: 1) antagonista de los receptores dopaminérgicos D_2 , y 2) agonista de los receptores serotoninérgicos $5HT_4$, lo que le confiere una acción facilitadora colinérgica. A una dosis de 25 mg tres veces al día levosulpirida acelera el vaciamiento gástrico y de la vesícula biliar. Ensayos clínicos han mostrado que levosulpirida es más eficaz que placebo en la reducción de los síntomas dispépticos, y estudios comparativos han mostrado que levosulpirida posee un efecto similar o superior al de otros fármacos antagonistas dopaminérgicos. El perfil de seguridad de levosulpirida es bueno, y la frecuencia de acontecimientos adversos similar a la de otros fármacos antagonistas D_2 . Por ello, este fármaco constituye una opción terapéutica útil en el manejo de los pacientes con dispepsia funcional, así como en pacientes con retraso del vaciamiento gástrico como la gastroparesia. © 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Levosulpiride in the management of functional dyspepsia and delayed gastric emptying

Abstract

Levosulpiride is a sulpiride isomer that exerts its prokinetic action through a dual mechanism: 1) as a D_2 dopamine receptor antagonist and 2) as a serotonin $5HT_4$ receptor agonist, conferring this drug with a cholinergic effect. At a dosage of 25 mg three times daily, levosulpiride accelerates gastric and gallbladder emptying. Clinical trials have shown that this agent is more effective than placebo in reducing the symptoms of dyspepsia, while comparative studies have demonstrated that its effect is similar or superior to that of other dopamine antagonists. The safety profile of levosulpiride is good and the frequency of adverse events is similar to that of other D_2 dopamine antagonists. Therefore, this drug is a useful therapeutic option in the management of patients with functional dyspepsia, as well as in those with delayed gastric emptying. © 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: serra.jordi@terra.es

Introducción

Los trastornos motores de tracto digestivo superior se pueden dividir en dos grandes grupos: 1) los trastornos funcionales digestivos, como la dispepsia funcional, y 2) los trastornos motores digestivos propiamente dichos, como la gastroparesia. Los primeros son generalmente leves aunque muy frecuentes, y se caracterizan por una combinación de alteraciones sensoriales y motoras, muchas veces asociadas a factores psicosociales como el estrés. Por el contrario, los trastornos motores digestivos puros, que son menos frecuentes pero más graves, se suelen asociar a una alteración neurológica y/o muscular del tubo digestivo. Para el tratamiento de estos trastornos uno de los grupos de fármacos disponible son los procinéticos. Estos fármacos incrementan la motilidad digestiva favoreciendo el avance de los alimentos y las secreciones intestinales a través de los diferentes segmentos del tracto digestivo. En función de su mecanismo principal de acción los procinéticos pueden dividirse en fármacos de acción predominantemente dopaminérgica, serotoninérgica, colinérgica o agonistas de la motilina¹. En este artículo vamos a revisar un fármaco procinético, la levosulpirida, que presenta una acción dual, tanto a nivel de receptores dopaminérgicos como serotoninérgicos, lo que le confiere unas propiedades de acción diferenciales.

Acción sobre el tracto digestivo en humanos

Tal y como su nombre indica, la levosulpirida es el enantiómero levógiro de la sulpirida (fig. 1). Es decir, es el isómero de la sulpirida que desvía la luz polarizada hacia la izquierda. Esta configuración le da una mayor afinidad por los receptores tipo 2 de la dopamina, por lo que tendrá mayor potencia de acción con dosis menores que la forma racémica (sulpirida).

El mecanismo principal de acción de levosulpirida es por inhibición de los receptores tipo 2 de la dopamina (D₂) localizados en la musculatura lisa del tracto gastrointestinal². Como consecuencia, la acción de la dopamina sobre la inervación intrínseca del tracto gastrointestinal es antagonizada, favoreciéndose la acción del sistema colinérgico. El resultado es un incremento de la actividad motora del tracto digestivo mediada por la acción de la acetilcolina.

Además de la potente actividad antagonista D₂, levosulpirida posee también actividad agonista sobre los receptores tipo 4 de la serotonina (5HT₄)³. Estos receptores se hallan

localizados en las terminaciones presinápticas de las neuronas colinérgicas del plexo mientérico. La activación de estos receptores resulta en un incremento en la liberación de acetilcolina que a su vez estimulará la actividad motora intestinal.

El resultado final de la acción dual de la levosulpirida sobre el tracto digestivo es un incremento en el vaciamiento gástrico, así como en el vaciamiento de la vesícula biliar⁴. Dosis de 25 mg de levosulpirida oral tres veces al día han demostrado una reducción significativa en el tiempo de vaciamiento gástrico en sujetos sanos, en pacientes con dispepsia funcional y en pacientes con gastroparesia diabética⁴. Así mismo, 25 mg tres veces al día de levosulpirida reducen significativamente el tiempo de vaciamiento de la vesícula biliar en pacientes con dispepsia funcional^{5,6}. Estos efectos son similares a los que se obtienen con dosis terapéuticas de cisaprida o domperidona⁷. Tal y como cabe esperar por su acción antagonista D₂, levosulpirida, también ha demostrado tener efecto antiemético⁸.

Además del efecto sobre la motilidad digestiva, también se ha descrito que levosulpirida podría reducir la sensibilidad del estómago en pacientes con dispepsia funcional que tienen una sensibilidad gástrica aumentada, un efecto que no depende de cambios en el tono del estómago⁹.

Tras la ingesta de levosulpirida, se alcanza un pico de concentración plasmática máxima a las 3 h. La semivida de eliminación del fármaco varía entre 4 y 12 h. Su eliminación se produce por vía renal sin que se metabolice ni se modifique en el organismo. La biodisponibilidad del fármaco es de un 30% si se administra vía oral y cercana al 100% cuando se usa la vía endovenosa⁴.

Trastornos de la motilidad gastrointestinal

Dado que el mecanismo principal de acción de levosulpirida es una aceleración en el vaciamiento gástrico y de la vesícula biliar, su uso debería de ser beneficioso para los pacientes que presentan alteraciones en el vaciamiento gástrico o vesicular.

Dispepsia funcional

La dispepsia funcional se caracteriza por la presencia de dolor o molestias localizados preferentemente en epigastrio, sin ninguna alteración orgánica que las justifique. Se han desarrollado unos criterios diagnósticos (tabla 1) de la dispepsia funcional, en los que la dispepsia se divide en síndrome de dolor epigástrico, cuando la epigastrálgia es el síntoma predominante, y síndrome de distrés posprandial, cuando la digestión pesada y la saciedad precoz son síntomas predominantes¹⁰.

Vaciamiento gástrico en la dispepsia

Diversos mecanismos se han implicado en el desarrollo de la dispepsia funcional, aunque a ninguno de ellos se puede atribuir ser el causante único y definitivo de la dispepsia. En general las tres alteraciones fundamentales que se han implicado en la génesis de los síntomas dispépticos son: 1) la hipersensibilidad del estómago; 2) el retraso en el vaciamiento gástrico, y 3) la deficiente relajación adaptativa del fondo durante la ingesta. En un estudio realizado

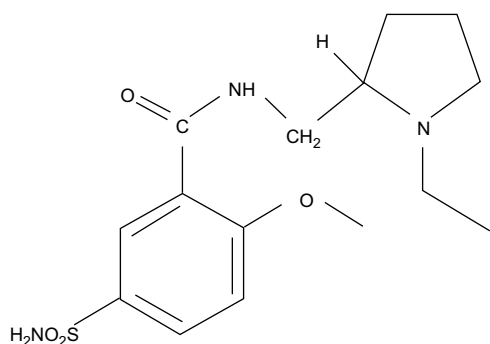


Figura 1 Estructura química de levosulpirida.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de la dispepsia funcional¹⁰

Uno o más de:

- Plenitud posprandial molesta o desagradable
- Saciedad precoz
- Epigastrálgia
- Ardor o pirosis epigástrica

Además no habrá evidencia de enfermedad orgánica que pueda justificar los síntomas

Los criterios se cumplirán durante los últimos 3 meses y su debut debe de ser al menos 6 meses antes del diagnóstico

1. Síndrome de distrés posprandial

- Plenitud posprandial molesta tras la ingesta de comidas de volumen normal, al menos varias veces por semana
- Saciedad precoz que impide finalizar una comida normal, al menos varias veces por semana

Puede coexistir con distensión abdominal alta, náuseas posprandiales, eructos excesivos, o síndrome de dolor epigástrico

2- Síndrome de dolor epigástrico

Debe incluir todos los siguientes

- Dolor o ardor epigástrico de intensidad moderada o intensa al menos una vez por semana
- El dolor es intermitente
- No es generalizado ni se localiza en otras regiones abdominales o torácicas
- No mejora al defecar o expulsar flatos
- No cumple criterios de disfunción del esfínter de Oddi

El dolor puede producirse como ardor, pero no debe tener componente retroesternal. Aunque el dolor suele exacerbarse o mejorar con la ingesta, puede producirse en ayuno. El síndrome de distrés posprandial puede coexistir

por el grupo de Jan Tack en Bélgica en 2005, se observó que la dispepsia tipo motor, lo que hoy llamaríamos el síndrome de distrés posprandial, se asocia a la presencia de un vaciamiento gástrico lento, especialmente de sólidos. Por el contrario, la dispepsia tipo ulceroso, lo que hoy denominaríamos síndrome de dolor epigástrico, se asocia a una alteración en la sensibilidad gástrica¹¹. De entre los síntomas dispépticos, la sensación de saciedad precoz se asocia a una relajación deficiente del fondo durante la ingesta. Estas observaciones podrían usarse como guía a la hora de elegir el fármaco más adecuado para tratar a un paciente dispéptico: si un paciente tiene predominio de dolor intentaremos reducir la sensibilidad gástrica, mientras que si un paciente presenta distrés posprandial intentaremos acelerar el vaciamiento gástrico. Sin embargo, en los diferentes estudios en que se ha ensayado el efecto de un procinético sobre los síntomas dispépticos no se ha demostrado diferencias de efecto entre los pacientes con un vaciamiento gástrico alterado y los que tenían un vaciamiento normal¹². Esto puede depender de los mecanismos de acción específicos de los fármacos, ya que se ha visto que el uso de procinéticos muy potentes como son los agonistas de la motilina, pueden incluso empeorar algunos síntomas dispépticos al reducir de forma drástica el volumen y la capacidad de reservorio del estómago. Por el contrario, procinéticos menos potentes como la cisaprida, que actúa como agonista 5HT₄, aumenta sustancialmente el volumen de ingesta tolerado por estos pacientes¹³.

Gastroparesia

La gastroparesia consiste en el retraso en el vaciamiento del contenido gástrico al duodeno. Las causas de gastroparesia son múltiples (tabla 2), pero por su frecuencia e importancia

Tabla 2 Causas principales de gastroparesia

- Diabetes mellitus
- Idiopática
- Posquirúrgica:
 - Resección gástrica parcial/vagotomía
 - Int. Nissen
- Patología neurológica:
 - Tumor cerebral
 - Enf. de Parkinson
- Enfermedades del colágeno:
 - Esclerodermia
 - LES
- Trastornos endocrino-metabólicos:
 - Insuficiencia renal
 - Patología tiroidea
- Paraneoplásico
- Fármacos: opioides, tricíclicos, octreótido

destaca la gastroparesia secundaria a la diabetes mellitus. Si bien la causa de la gastroparesia diabética podría ser la neuropatía asociada a la diabetes, diversas observaciones demuestran que la hiperglicemia por sí misma retrasa de forma significativa el vaciamiento gástrico¹⁴. Por ello, un correcto control de la glicemia puede corregir por sí solo la gastroparesia en una parte de estos pacientes, si bien en otros casos deberá de instaurarse tratamiento con fármacos procinéticos. Otra causa frecuente de gastroparesia es la vagotomía, aunque en los últimos años ha disminuido progresivamente su frecuencia, posiblemente por la mejora del tratamiento de la úlcera que ha supuesto la implantación de los fármacos inhibidores de la bomba de protones y el tratamiento de la infección por *Helicobacter*

pylori¹⁵. En general el diagnóstico de gastroparesia requiere de un estudio del vaciamiento gástrico, que se realiza preferentemente con radioisótopos ingeridos mezclados en una comida normal estandarizada. Pueden usarse otras técnicas, como la medición de isótopos no radiactivos en el aliento, la ecografía, etc. pero se requiere una estricta protocolización y monitorización de la técnica para que esta resulte realmente fiable.

Eficacia clínica de levosulpirida

Levosulpirida está aprobada en España para el tratamiento de la dispepsia funcional. Diversos estudios doble ciego y aleatorizados han estudiado el efecto de levosulpirida sobre los síntomas digestivos en la dispepsia funcional⁴. Levosulpirida disminuye significativamente la intensidad de los síntomas en los pacientes, tanto cuando son juzgados por el propio paciente como por el médico. Esta disminución es significativamente mayor que la que se produce en respuesta a placebo¹⁶. Levosulpirida mejora la mayoría de los síntomas dispépticos: epigastrálgia, malestar epigástrico, náuseas, distensión abdominal, aerofagia, así como el bienestar global del paciente^{4,16}. Estudios comparativos randomizados, doble ciego, de levosulpirida con otros fármacos antagonistas dopaminérgicos como domperidona o metoclopramida, han mostrado que levosulpirida parece tener un efecto superior en la reducción de la intensidad de los síntomas dispépticos y en el tiempo necesario para alcanzar este efecto¹⁶. Además, la mejoría en los síntomas producida por el tratamiento con levosulpirida también se asocia a una mejoría de la calidad de vida de los pacientes con dispepsia funcional, un efecto similar al que se obtendría con cisaprida¹⁷.

En pacientes con gastroparesia diabética levosulpirida ha mostrado un efecto superior a placebo sobre las náuseas, vómitos, malestar epigástrico y pirosis¹⁸. Se ha sugerido que el tratamiento prolongado con levosulpirida podría facilitar el control de la glicemia de estos pacientes¹⁹.

En pacientes con náuseas y vómitos de otro origen, como los inducidos por tratamiento antineoplásico, o los vómitos postquirúrgicos, la levosulpirida ha mostrado una eficacia similar a la de otros fármacos antagonistas D₂^{8,20}.

Perfil de seguridad

Datos preclínicos

En estudios preclínicos utilizando dosis superiores a las recomendadas terapéuticamente no se han observado reacciones de toxicidad que puedan relacionarse con el principio activo. A dosis muy elevadas se pueden producir reacciones de tipo neuroléptico como somnolencia, postración y temblores en los animales estudiados. Los estudios de teratogenicidad han resultado negativos².

Datos clínicos

Se ha evaluado la tolerabilidad de levosulpirida en más de 1.300 sujetos en los diversos ensayos clínicos realizados. En general la frecuencia de efectos adversos reportados es del

11–13%, aunque solamente ha sido preciso suspender el tratamiento en menos del 1% de los sujetos tratados⁴. En estudios comparativos entre levosulpirida, metoclopramida, domperidona y placebo la frecuencia de efectos adversos reportada con los distintos tratamientos fue similar (fig. 2)¹⁶.

La tabla 3 muestra los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento con levosulpirida. De ellos, destaca la presencia de tensión mamaria, ginecomastia o galactorrea, que son debidos a un incremento en la concentración de prolactina por la inhibición de los receptores dopaminérgicos en la adenohipófisis²¹. Sin embargo, los efectos neurolépticos como la somnolencia y la sedación, que son frecuentes a dosis altas (50 mg tres veces al día), son poco frecuentes a la dosis terapéutica recomendada (tabla 3)^{4,16}. No se han comunicado casos de

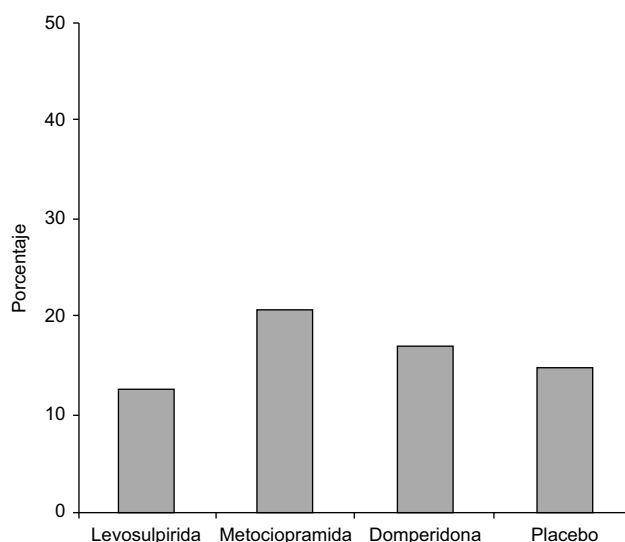


Figura 2 Porcentaje de efectos secundarios reportados en un ensayo clínico comparando el tratamiento con diferentes procinéticos. No se observaron diferencias significativas entre los distintos tratamientos ni contra placebo¹⁶.

Tabla 3 Efectos secundarios de levosulpirida en 840 pacientes dispépticos¹⁶

Acontecimiento adverso	%	Dosis
Tensión mamaria/ginecomastia	1,7	25 mg/8 h
Disfonia	1	25 mg/8 h
Dolor/retortijón abdominal	0,7	25 mg/8 h
Dismenorrea/metrorragias	0,7	25 mg/8 h
Aumento de peso	0,7	25 mg/8 h
Galactorrea	0,6	25 mg/8 h
Sialorrea	0,3	25 mg/8 h
Somnolencia	0,2	25 mg/8 h
Estreñimiento	0,2	25 mg/8 h
Vértigo y fatiga	0,2	25 mg/8 h
Somnolencia/sedación	2,5	50 mg/8 h
Otros	2,2	25 mg/8 h
Total	11	

alteraciones del ritmo cardiaco ni prolongación del intervalo Q-T en los pacientes tratados con levosulpirida²².

Conclusión

Levosulpirida es un fármaco procinético que actúa de forma dual inhibiendo la acción dopaminérgica (antagonista D₂) y facilitando la acción colinérgica (agonista 5HT₄). Ensayos clínicos controlados han demostrado que reduce el vaciamiento gástrico y el vaciamiento de la vesícula biliar, y que es superior a placebo en la mejora de los síntomas epigástricos (náuseas, vómitos, malestar epigástrico, piro-sis) en pacientes con dispepsia funcional y pacientes con gastroparesia. El perfil de seguridad del fármaco es bueno, y los efectos secundarios a las dosis recomendadas poco frecuentes. Por ello, este fármaco constituye una opción terapéutica útil en el manejo de los pacientes con dispepsia funcional, así como en pacientes con retraso del vaciamiento gástrico como la gastroparesia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Serra J. Procinéticos y antilatlutentos. En: Mones J, editor. *Gastromecum* 2008. Barcelona: Permanyer; 2007. p. 31–40.
- Rossi F, Forgione A. Pharmacotoxicological aspects of levosulpiride. *Pharmacol Res.* 1995;31:81–94.
- Tonini M, De GR, Spelta V, Bassotti G, Di Nucci A, Anselmi L, et al. 5-HT₄ receptors contribute to the motor stimulating effect of levosulpiride in the guinea-pig gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis.* 2003;35:244–50.
- Corazza GR, Tonini M. Levosulpiride for Dyspepsia and Emesis: A Review of its Pharmacology, Efficacy and Tolerability. *Clin. Drug Invest.* 2000;12:151–62.
- Mansi C, Savarino V, Vigneri S, Sciaba L, Perilli D, Mele MR, et al. Effect of D₂-dopamine receptor antagonist levosulpiride on diabetic cholecystoparesis: a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:185–9.
- Arienti V, Corazza GR, Sorge M, Boriani L, Ugenti F, Biagi F, et al. The effects of levosulpiride on gastric and gall-bladder emptying in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:631–8.
- Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, et al. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:561–9.
- Corli O, Cozzolino A, Battaiotto L. Effectiveness of levosulpiride versus metoclopramide for nausea and vomiting in advanced cancer patients: a double-blind, randomized, crossover study. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:521–6.
- Distrutti E, Fiorucci S, Hauer SK, Pensi MO, Vanasia M, Morelli A. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:613–22.
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu PJ, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1466–79.
- Karamanolis G, Arts J, Caenepeel P, Janssens J, Tack J. Association of predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005;128:A459.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006;4.
- Tack J, Caenepeel P, Piessevaux H, Cuomo R, Janssens J. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. *Gut.* 2003;52:1271–7.
- Ma J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis: diagnosis and management. *Drugs.* 2009;69:971–86.
- Hasler WL. Gastroparesis: symptoms, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:619–47. ix.
- Corazza GR, Biagi F, Albano O, Bianchi Porro G, Cheli R, Mazzacca G, et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol.* 1996;28:317–23.
- Mearin F, Rodrigo L, Pérez-Mota A, Balboa A, Jiménez I, Sebastian JJ, et al. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:301–8.
- Mansi C, Savarino V, Vigneri S, Perilli D, Melga P, Sciaba L, et al. Gastrokinetic effects of levosulpiride in dyspeptic patients with diabetic gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1989–93.
- Melga P, Mansi C. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and gastric emptying: role of blood glucose concentration and dopamine D₂ receptors. *Diabetes Nutr Metab.* 2004;17:62–5.
- Sabbatini R, Federico M, Baldini L, Barbieri F, Maiolo MT, Silingardi V. A randomized, double-blind, cross-over study comparing a levosulpiride-based and a metoclopramide-based combination in the prevention of ProMECE-CytaBOM-induced emesis. *Haematologica.* 1995;80:416–20.
- Mucci A, Nolf G, Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. *Pharmacol Res.* 1995;31:95–101.
- Tonini M, De PF, Di NA, Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1585–91.