



Eficacia y tolerabilidad de la cinitaprida en pacientes con reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable

Jesús Kazúo Yamamoto Furusho,* Alondra López Martínez,** Claudia Itze Chávez Muñoz,** Mónica Rodríguez Valero,** Luis Uscanga,* Julio Granados**

RESUMEN

Antecedentes: las indicaciones de la cinitaprida incluyen el reflujo gastroesofágico, la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable que representan enfermedades de gran impacto médico y social.

Objetivo: evaluar la eficacia y tolerabilidad de la cinitaprida en el tratamiento de dichas enfermedades.

Material y métodos: estudio clínico y multicéntrico que incluyó 7,320 pacientes mayores de 20 años de edad, de uno y otro sexo, reclutados de la consulta privada con diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable y que recibieron tratamiento con cinitaprida a dosis de 1 mg tres veces al día durante cuatro semanas.

Resultados: en la evaluación global del alivio de los síntomas realizada por el paciente se observó franca mejoría en 72.58% de ellos, mejoría considerable en 26.55%, sin mejoría en 0.84% y empeoramiento en 0.03%. La evaluación por el médico mostró alivio completo en 62.35% de los casos, alivio considerable en 34.27%, alivio moderado en 2.92%, sin cambios en los síntomas en 0.42% y empeoramiento en 0.05%. Los episodios adversos no graves ocurrieron en 2.9% de los pacientes; los más frecuentes fueron cefalea (n = 27), diarrea (n = 20) náusea (n = 11), somnolencia (n = 9), mareo (n = 9), flatulencia (n = 9), dolor abdominal (n = 9) y meteorismo (n = 4). La diarrea fue en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (n = 13) y dispepsia (n = 7).

Conclusión: el uso de cinitaprida es eficaz y bien tolerado para el tratamiento de pacientes adultos con reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable.

Palabras clave: cinitaprida, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome de intestino irritable.

ABSTRACT

Background: Prescription for cinitapride includes gastroesophageal reflux, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome which have a great medical and social impact.

Objective: To evaluate the efficacy and tolerability of cinitapride in the management of these diseases.

Material and methods: Clinical and multicentric study that includes 7,320 adult patients (>20 years old), both genders from the outpatient clinic in private practices with diagnosis of gastroesophageal reflux, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. All patients received cinitapride 1 mg three times a day for four weeks.

Results: Global evaluation of symptoms relieve by patient showed considerable improvement in 72.58% of cases, mild improvement in 26.55%, no improvement in 0.84% and worsening of symptoms in 0.03%. On the other hand, the evaluation by physician showed complete relieve of symptoms in 62.35% of cases, mild relieve in 34.27%, minor relieve in 2.92%, no change in 0.42% and worsening of symptoms in 0.05% of cases. Non severe adverse events occurred in 2.9% of patients; headache (n = 27), diarrhea (n = 20), nausea (n = 11), drowsiness (n = 9), dizziness (n = 9), flatulence (n = 9), abdominal pain (n = 9) and meteorism (n = 4) were the most frequent. Diarrhea was presented only in the gastroesophageal reflux (n = 13) and in the dyspepsia (n = 7) groups.

Conclusion: Cinitapride is effective and well tolerated in the treatment of adult patients with gastroesophageal reflux, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome.

Key words: cinitapride, gastroesophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome.

* Departamento de gastroenterología.

** Departamento de inmunología y reumatología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán.

cas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, col. Sec-
ción XVI, CP 14000, E-mail: julgrate@yahoo.com
Recibido: septiembre, 2004. Aceptado: octubre, 2004.

Correspondencia: Dr. Julio Granados. Departamento de
inmunología y reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médi-

La versión completa de este artículo también está disponible en
internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Las alteraciones de la motilidad digestiva son muy diversas en su manifestación y tratamiento. En este grupo se incluye al reflujo gastroesofágico, a la dispepsia de tipo funcional o no ulcerosa y al síndrome de intestino irritable, que son enfermedades de gran impacto médico y social.¹⁻⁴ Se estima que su incidencia en la población general, aun cuando es variada, puede sobrepasar en algunos casos el 20%, lo que constituye un motivo frecuente de consulta y hospitalización, sobre todo en la población adulta.⁵⁻⁷

El tratamiento con medicamentos que pueden intervenir en la motilidad del sistema digestivo, como los procinéticos, constituye un avance en el manejo de dichas enfermedades.⁸⁻¹⁰

La cinitaprida (tartrato ácido de N-[1-ciclohex-3-enilmetil-a-piperidil]-2-etoxi-4-amino-5-nitrobenzamida) es un fármaco con acción agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT₄ y antagonista de los receptores 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂ que se ha indicado en el tratamiento del reflujo gastroesofágico y en el de los trastornos funcionales de la motilidad gastrointestinal.¹¹ Tiene absorción completa por vía oral, con concentraciones máximas entre 1 y 2 horas después de su administración; su metabolismo es hepático y tiene una vida media corta (aproximadamente 3 a 5 horas), con eliminación por vía renal y hepática. Su efecto terapéutico radica en la capacidad de aumentar el tono del esfínter esofágico inferior y tiene potente actividad gastrocinética, lo que produce aumentos significativos en el vaciamiento gástrico; por otro lado, mediante vías serotoninérgicas estimula la actividad intestinal. La toxicidad de la cinitaprida se considera baja y se ha encontrado muy buen margen de seguridad en estudios toxicológicos de corto y largo plazo.¹²

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y tolerabilidad de la cinitaprida en el tratamiento de pacientes con reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento.

PACIENTES

Este estudio clínico, multicéntrico y prospectivo se llevó a cabo entre agosto y diciembre del 2003. Se admitieron 7,320 pacientes con diagnóstico clínico de

enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable de acuerdo con los criterios clínicos para cada enfermedad.¹³⁻¹⁵ Participaron, de forma voluntaria, 1,885 médicos gastroenterólogos, internistas y de atención primaria.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de uno y otro sexo, mayores de 20 años de edad y que cumplieron con los criterios clínicos de los diagnósticos antes mencionados. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no desearon ingresar al estudio, con antecedentes de cardiopatía o arritmias, enfermedad orgánica del sistema gastrointestinal o de diarrea crónica, hemorragia, obstrucción o perforación gastrointestinal, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia; pacientes con abuso de alcohol o drogas, con antecedente de enfermedad maligna y con conocimiento de ser hipersensibles a la cinitaprida.

Se prescribió cinitaprida a dosis de 1 mg tres veces al día (15 minutos antes de los alimentos) durante cuatro semanas, sin contraindicarse la toma simultánea de otros fármacos. La evaluación de los pacientes se realizó en tres visitas mediante un examen clínico y registro de reacciones adversas, con electrocardiograma y estudios de laboratorio, únicamente al ingreso y final del estudio. Los signos y síntomas a evaluar para reflujo gastroesofágico incluyeron: pirosis, regurgitaciones, odinofagia, dolor retroesternal, disfagia, disfonía y dificultades respiratorias; para dispepsia funcional comprendieron: epigastralgia, distensión abdominal, plenitud postprandial, saciedad temprana, náuseas y vómitos y para síndrome de intestino irritable incluyeron: dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, cambio en el número o en la consistencia de las heces y distensión o inflamación abdominal.

El análisis de los resultados se llevó a cabo mediante estadística descriptiva y para la comparación de las variables numéricas se utilizó la distribución de frecuencias y la prueba de la t de Student. El valor de $p < 0.05$ se consideró con significado estadístico.

Evaluación de la eficacia

La evaluación por el médico del alivio de los síntomas se estableció de acuerdo con las siguientes definiciones: 1) alivio completo cuando se observó ausencia total de los síntomas; 2) alivio considerable cuando existía marcada reducción de los síntomas; 3) alivio modera-

do cuando había mejoría con persistencia de los síntomas; 4) sin cambios cuando no había mejoría; 5) empeoramiento cuando incrementaban los síntomas del paciente. La calificación por el paciente fue la siguiente: 1) franca mejoría cuando el paciente mostraba disminución evidente en todos los síntomas; 2) mejoría considerable si tenía resolución parcial de los síntomas; 3) sin mejoría cuando el paciente no manifestaba cambios en la intensidad o curso de los síntomas y 4) empeoramiento si mostraba aumento en la intensidad o manifestación de otro síntoma.

Reacciones adversas

El médico tratante registró las reacciones adversas como reportes de casos, separándolos según su gravedad. Cuando se manifestó una reacción adversa se suspendió el medicamento. Se consideró como reacción adversa grave cualquier enfermedad médica potencialmente fatal que a cualquier dosis hubiera producido la muerte, requerido hospitalización, causado discapacidad (permanente o significativa) o que hubiera conducido a cualquier situación médica que implicara riesgo para el paciente. Se consideró como

reacción adversa no grave a la condición médica desfavorable o no deseable que se presentara durante el estudio y que no necesariamente tuviera relación causal con el uso de la cinitaprida.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se incluyeron 7,320 pacientes que contaban con las formas de reporte de caso completas. El cuadro 1 muestra las características demográficas de los pacientes estudiados.

Los síntomas reportados con mayor frecuencia en pacientes con reflujo gastroesofágico fueron: pirosis (62.07%), regurgitación (63.48%), disfagia (34.64%), dolor retroesternal (40.93%), tos nocturna (25.66%), disfonía (21.13%) y asma (15.41%); para los sujetos con dispepsia funcional: epigastralgia ardorosa (63%), plenitud posprandial (60.28%), náusea (49.35%) y vómito (26.61%) y para los que tenían síndrome de intestino irritable: dolor o inflamación abdominal (68.01%), disminución del dolor con la evacuación (55.29%), estreñimiento (43.88%) y diarrea (25.08%) (cuadro 2).

Cuadro 1. Características demográficas

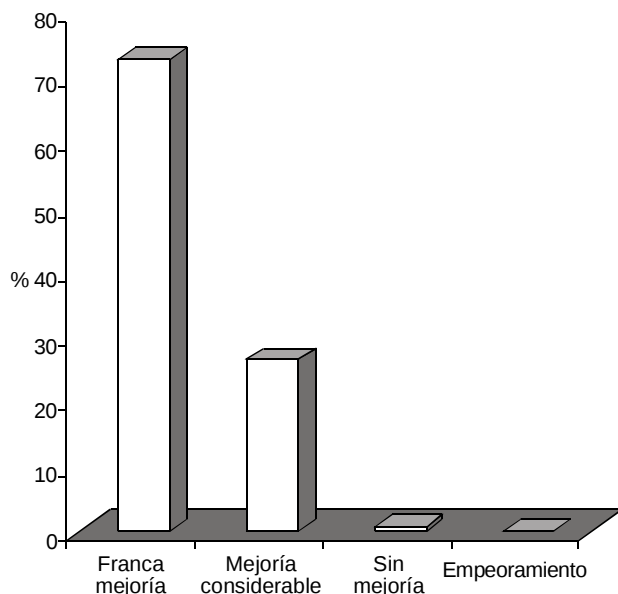
	Total n (%)	Género n (%)		Valor de p
		Femenino	Masculino	
General	7,320	4,392 (60)	2,928 (40)	0.12
Por enfermedad				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	881	405 (46)	475 (54)	0.56
Dispepsia funcional (DF)	531	281 (53)	247 (47)	0.57
Síndrome de intestino irritable (SII)	1,260	954 (76)	302 (24)	0.005
ERGE/DF	778	343 (44)	436 (56)	0.46
ERGE/SII	188	123 (65)	66 (35)	0.11
DF/SII	544	391 (72)	152 (28)	0.02
ERGE/DF/SII	3,138	1,915 (61)	1,223 (39)	0.19
Grupos de edad				
21-30	1,537 (21)			
31-40	2,050 (28)			
41-50	1,830 (25)			
51-60	1,098 (15)			
61-70	512 (7)			
71-80	220 (3)			
> 80	73 (1)			
Factores asociados				
Tabaquismo	2,123 (29)			
Alcoholismo	1,464 (20)			

Cuadro 2. Síntomas principales al momento del diagnóstico

	<i>n (%)</i>
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	
Pirosis	4,685 (62.07)
Regurgitación	4,791 (63.48)
Disfagia	2,690 (34.64)
Dolor retroesternal	3,084 (40.93)
Tos nocturna	1,937 (25.66)
Disfonía	1,595 (21.13)
Asma	1,163 (15.41)
Dispepsia funcional	
Epigastralgia	4,755 (63.00)
Plenitud posprandial	4,550 (60.28)
Náusea	3,725 (49.35)
Vómito	2,009 (26.61)
Síndrome de intestino irritable	
Dolor o inflamación	5,133 (68.01)
Mejoría del dolor con la evacuación	4,173 (55.29)
Estreñimiento	3,312 (43.88)
Diarrea	1,893 (25.08)

Eficacia

En la evaluación global del paciente se observó franca mejoría en 72.58% de los casos, mejoría considerable en 26.55%, ninguna mejoría en 0.84% y empeoramiento en 0.03% (figura 1).

**Figura 1.** Evaluación de la eficacia por el paciente.

La evaluación del médico mostró alivio completo de los síntomas en 62.35% de los casos, alivio considera-

ble en 34.27%, alivio moderado en 2.92%, ningún cambio en los síntomas en 0.42% y empeoramiento en 0.05% (figura 2).

Descripción de los resultados por enfermedad

Se observó mejoría de los síntomas para cada una de las afecciones tratadas, de tal forma que en la visita final los pacientes con reflujo gastroesofágico tuvieron alivio de la pirosis en 91.78% de los casos, de la regurgitación en 91.14% y de la odinofagia en 77.63%. En los pacientes con dispepsia funcional se encontró disminución de la epigastralgia en 87.33%, de la plenitud posprandial en 89.09% y de la náusea en 99.32%. Los pacientes con síndrome de intestino irritable tuvieron disminución de la intensidad del dolor en 85% de los casos, del estreñimiento en 83.6% y de la diarrea en 100% de los casos (cuadro 3).

Un subgrupo de pacientes tuvo la combinación de dos padecimientos. Se observó que de los que tenían enfermedad por reflujo gastroesofágico y dispepsia funcional ($n = 778$), 62.06% tuvo franca mejoría, 22.86% mejoría considerable, 1.01% no tuvo mejoría y ninguno mostró empeoramiento de los síntomas. De los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y síndrome de intestino irritable ($n = 188$), 66.32% tuvo franca mejoría, 25.26% mejoría considerable y ninguno mostró empeoramiento o ausencia de mejoría. Del grupo con dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable ($n = 544$), 59.35% de los pacientes tuvo franca mejoría, 23.02% mejoría considerable y 0.54% no tuvo mejoría. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio (62.15%) recibieron el tratamiento, al menos, durante tres semanas (figura 3).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas no graves se observaron en 2.9% de los pacientes. Las más frecuentes fueron cefalea ($n = 27$), diarrea ($n = 20$), náusea ($n = 11$), somnolencia ($n = 9$), mareo ($n = 9$), flatulencia ($n = 9$), dolor abdominal ($n = 9$) y meteorismo ($n = 4$). Destacan dos casos de manifestaciones extrapiramidales que desaparecieron al suspender el tratamiento y que se apreciaron en un paciente con dispepsia y reflujo y en otro que tenía síntomas diversos relacionados con las tres enfermedades (cuadros 4 y 5).

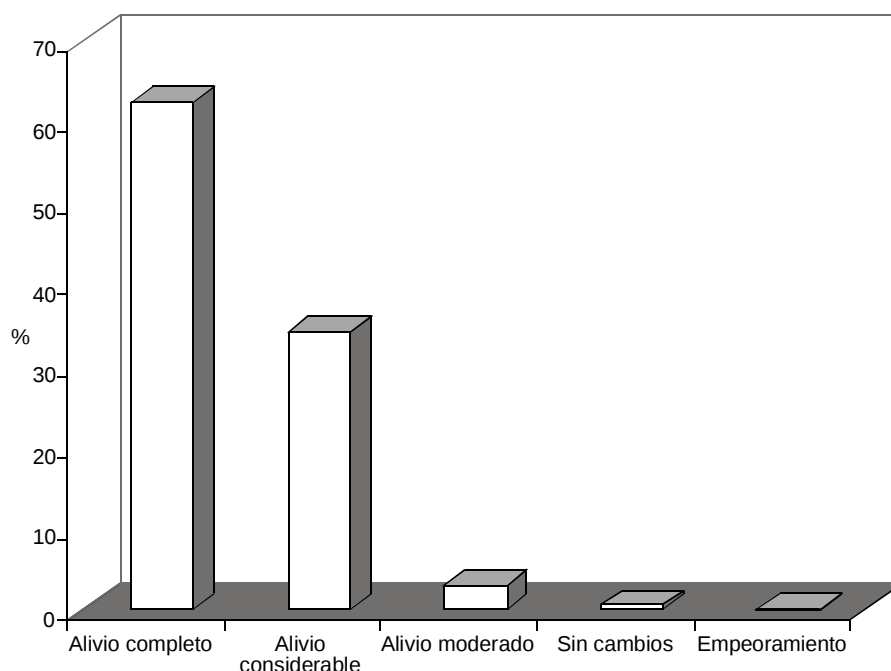


Figura 2. Evaluación de la eficacia por el médico.

Cuadro 3. Modificaciones de los síntomas después del tratamiento con cinitaprida

	Antes del tratamiento n (%)	Resolución al final del tratamiento n (%)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		
Pirosis	4,685	4,300 (91.78)
Regurgitación	4,721	4,303 (91.14)
Odinofagia	3,465	2,690 (77.63)
Dispepsia funcional		
Epigastralgia	4,755	4,153 (87.33)
Plenitud posprandial	4,550	4,054 (89.09)
Náusea	3,275	3,253 (99.32)
Síndrome de intestino irritable		
Dolor	5,310	4,517 (85.00)
Estreñimiento	3,961	3,312 (83.60)
Diarrea	1,893	1,893 (100.00)

Reacciones adversas por enfermedad

En 15 pacientes (0.2%) con reflujo gastroesofágico hubo reacciones adversas no graves, como cefalea, náusea y flatulencia. En ninguno de los casos se manifestaron alteraciones en el ritmo cardiaco o síntomas extrapiramidales.

En los casos con dispepsia funcional se documentó que 29 pacientes (0.4%) registraron reacciones adversas no graves, como cefalea, dolor abdominal y diarrea.

No se observaron manifestaciones extrapiramidales ni alteraciones en el ritmo cardiaco.

En 29 enfermos (0.4%) con diagnóstico de síndrome de intestino irritable hubo reacciones adversas no graves, las más frecuentes fueron: náusea y cefalea. En ninguno de los casos se apreciaron alteraciones en el ritmo cardiaco ni manifestaciones extrapiramidales.

Un subgrupo de 3,138 pacientes manifestó las tres enfermedades en forma combinada; en ese grupo hubo

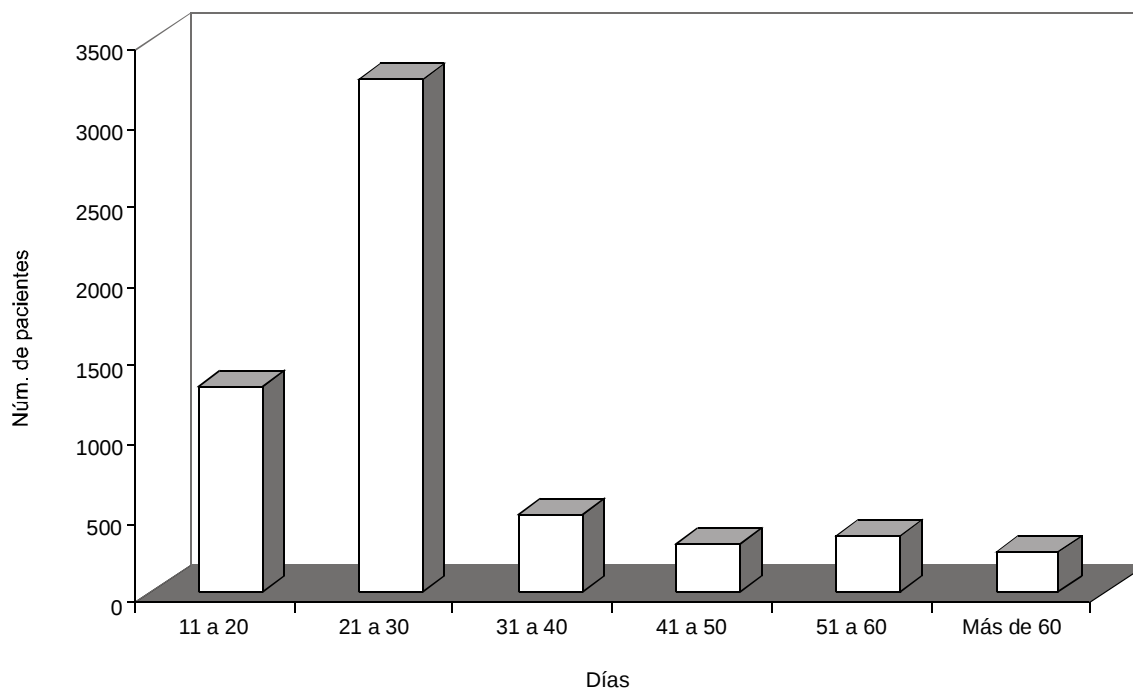


Figura 3. Número de días de tratamiento con cinitaprida (n = 7,320).

Cuadro 4. Reacciones adversas con el uso de la cinitaprida

	n (%)
Con reacciones adversas	212 (2.9)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	15 (0.2)
Dispepsia funcional (DF)	29 (0.4)
Síndrome de intestino irritable (SII)	29 (0.4)
ERGE/DF/SII	139 (1.9)

139 (1.9%) reacciones adversas no graves y las más frecuentes fueron: cefalea, diarrea, mareo y flatulencia (cuadro 4).

La tolerabilidad general a la cinitaprida fue del 97%; fue excelente en 74% de los casos, buena en 20%, regular en 3.1% y mala en el 2.9% restante (figura 4). Aunado a esto se realizaron estudios de laboratorio y un electrocardiograma a 732 (10%) de los individuos estudiados, antes y después del tratamiento, sin observarse ninguna alteración en éstos. Durante el estudio no hubo reacciones adversas graves.

Cuadro 5. Frecuencia de reacciones adversas con el uso de cinitaprida

	n (%)
Sin reacciones adversas	7,108 (97.1)
Con reacciones adversas no graves	
Cefalea	27 (0.36)
Diarrea	20 (0.27)
Náusea	11 (0.15)
Somnolencia	9 (0.12)
Mareo	9 (0.12)
Flatulencia	9 (0.12)
Dolor abdominal	9 (0.12)
Meteorismo	4 (0.05)
Síntomas extrapiramidales	2 (0.02)

DISCUSIÓN

Este trabajo demuestra la eficacia y tolerabilidad de la cinitaprida en el tratamiento de diversos problemas gastrointestinales, como el reflujo gastroesofágico, la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable. Se observó mejoría global de los síntomas en las enfermedades evaluadas, ya que 72.58% de los pacientes refirieron franca mejoría mientras que la evaluación del médico reportó 62.34% de los pacientes con alivio completo. Las reacciones adversas definidas como no graves se manifestaron en 2.9% de los pacientes, según

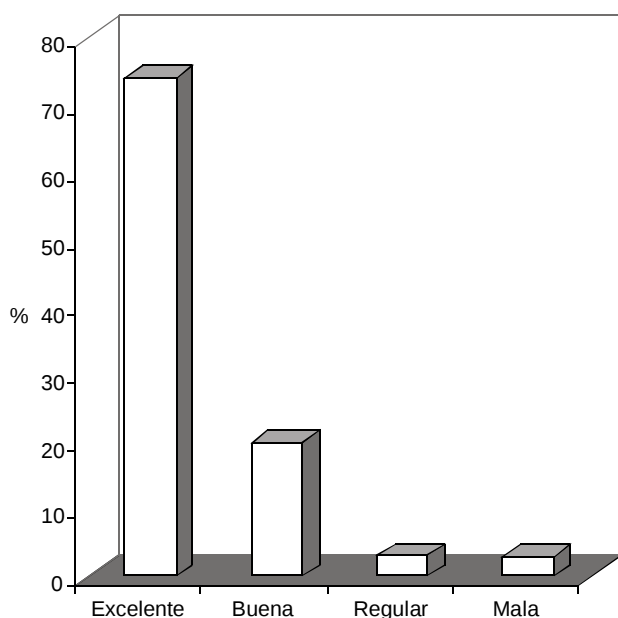


Figura 4. Tolerabilidad global de la cinitaprida.

lo evaluado por el médico en las formas de reporte de caso. Después del tratamiento con cinitaprida los pacientes con reflujo gastroesofágico mejoraron la pirosis y la regurgitación en, aproximadamente, más del 90% de los casos, en especial los enfermos que tuvieron datos de plenitud posprandial. Este hallazgo confirma la mejoría clínica reportada en estudios previos que incluyeron pacientes con enfermedad por reflujo y esofagitis, así como con alteraciones en el vaciamiento gástrico.^{16,17}

En los pacientes con dispepsia funcional, con predominio de alteraciones en el vaciamiento gástrico y reflujo, se observó mejoría en más del 87% de los casos, en relación con la epigastralgia, la plenitud postprandial y la náusea. Lo anterior apoya lo reportado por Mora y colaboradores,¹⁸ quienes encontraron efectividad terapéutica de la cinitaprida en más del 55% de los pacientes con las características mencionadas.

En los pacientes con síndrome de intestino irritable, con predominio de estreñimiento y dolor abdominal, se observó mejoría de los síntomas al final del tratamiento hasta del 85 y 83.6%, respectivamente. Este estudio apoya lo reportado por Herrerías y colaboradores en relación con la efectividad de la cinitaprida en el tratamiento del estreñimiento.¹⁹

De los pacientes con síndrome de intestino irritable (1,893) que cursaron con predominio de diarrea al inicio del estudio, ninguno tuvo dicho síntoma al finalizar el tratamiento con cinitaprida. Este hallazgo puede sugerir un efecto regulador del fármaco en la motilidad intestinal; sin embargo, deberá realizarse un estudio cuyo diseño de protocolo se enfoque a ese subgrupo de pacientes con el fin de confirmar dicho mecanismo.

Es importante señalar que existió un elevado número de pacientes con dos o más de los padecimientos estudiados. Lo anterior puede deberse al enfoque diagnóstico exclusivamente clínico y tratamiento con base en los síntomas, ya que para este tipo de evaluaciones, en muchas ocasiones, no se cuenta con las herramientas suficientes para diferenciar en forma adecuada cada una de las enfermedades. Sin embargo, en esos subgrupos la respuesta terapéutica a la cinitaprida fue excelente de manera global, similar a lo encontrado en cada una de las enfermedades por separado. Asimismo, la frecuencia de reacciones adversas encontradas en forma global fue muy baja (2.9%), las más frecuentes fueron: cefalea, diarrea, náusea y somnolencia, las cuales representaron menor incidencia cuando se compararon con las reacciones adversas ocasionadas por metoclopramida²⁰⁻²³ y cisaprida²⁴⁻²⁷ descritas en la bibliografía. En este trabajo, la cinitaprida demostró muy baja frecuencia de alteraciones en el sistema nervioso central: somnolencia (0.1%), mareo (0.1%) y extrapiramidismo (0.02%), en comparación con la frecuencia reportada con el uso de metoclopramida (63%).²⁰ También es importante señalar la ausencia de alteraciones en el ritmo cardíaco, en contraste con lo reportado con la cisaprida, con incidencia estimada de 1 por 12,000 casos.²⁴ A 732 pacientes se les realizaron estudios de laboratorio y un electrocardiograma, los cuales no mostraron alteraciones durante el tratamiento con cinitaprida.

En conclusión, el uso de la cinitaprida es eficaz e inocuo en el tratamiento de pacientes que tienen alteraciones en el vaciamiento gástrico relacionadas con enfermedad por reflujo gastroesofágico y dispepsia funcional, así como en los enfermos con síndrome de intestino irritable con estreñimiento y dolor abdominal.

REFERENCIAS

- Vargas MH, Sienra Monge JJ, Salas J. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1994;7:53-66.
- Hsu PI, Lai KH, Lo GH. Risk factors for ulcer development in patients with non-ulcer dyspepsia: a prospective two year follow-up study of 209 patients. *Gut* 2002;51:15-20.
- Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992;103:768-74.
- Wasserman MJ, Valdovinos Díaz MA. Utilization of medical resources for patients with irritable bowel syndrome in a tertiary hospital. *Rev Gastroenterol Mex* 1998;63:6-10.
- Talley NJ, Zinsmeister AR, Schlek CD, Melton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-68.
- Camilleri M, Choi MG. Review article: irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:3-15.
- Heading RC. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999;231(Suppl 1):3-8.
- Donahue PE. Basic considerations in gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am* 1997;77:1017-40.
- Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:652-68.
- Dent J. Management of reflux disease. *Gut* 2002;50:67-71.
- Arnalich F, Martínez Hernández PL, Camacho J. Tratamiento de la dispepsia funcional y del síndrome del intestino irritable. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998;22:1-8.
- Alarcón de la Lastra C, La Casa C, Martín MJ, Motilva V. Effects of cinitapride on gastric ulceration and secretion in rats. *Inflamm Res* 1998;47:131-6.
- Jia H, Li JZ, Leserman J, Hu Y, Drossman DA. Relationship of abuse history and other risk factors with obesity among female gastrointestinal patients. *Dig Dis Sci* 2004;49:872-7.
- Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytjat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(Suppl):1137-42.
- Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-8.
- Monés J, Espinos JC, Carrió I, Calabuig R, Vilardell F. Vaciado gástrico en esofagitis por reflujo. Efecto de la metoclopramida y la cinitaprida. *Med Clin (Barc)* 1993;93(9):331-4.
- Surós A, Adell F, De Novoa V, Castellamau J, Diosdado D, Carrasquer J, Merello J. Cinitapride in the treatment of gastroesophageal reflux. Comparative study with metoclopramide and placebo. *Rev Med Univ Navarra* 1992;37:18-23.
- Mora F, Añón R, Luceras V, Moreno-Osset E, Minués M, Benages A. Metoclopramida vs cinitaprida en el tratamiento de la dispepsia funcional. *Ann Med Intern (Madrid)* 1993;10(7):323-6.
- Herrerías JM, Garcís Montes MJ. Dispepsia no ulcerosa con estreñimiento funcional primario. Evaluación del tratamiento con cinitaprida asociada o no metilcelulosa. *Rev Med Univ Navarra* 1993;30-35.
- Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement's disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 1989;149:2486-92.
- Rotmensch HH, Mould GP, Sutton JA, Kilminster S, Moller C, Pero RW. Comparative central nervous system effects and pharmacokinetics of neu-metoclopramide and metoclopramide in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997;37(3):222.
- Inkpen T. Metoclopramide-induced extrapyramidal syndromes. *J Palliat Care* 1993;9:33-34.
- Samie MR, Dannenhoffer MA, Rozek S. Life-threatening dyskinesia caused by metoclopramide. *Mov Disord* 1987;2:125-9.
- Layton D, Key C, Shakir SA. Prolongation of the QT interval and cardiac arrhythmias associated with cisapride: limitations of the pharmacoepidemiological studies and proposals for the future. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:31-40.
- Wang SH, Lin CY, Huang TY, Wu WS, Chen CC, Tsai SH. QT interval effects of cisapride in the clinical setting. *Int J Cardiol* 2001;80(2-3):179-83.
- Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, Gurwitz J, Andrade SE, Goodman M, et al. Contraindicated use of cisapride: impact of food and drug administration regulatory action. *JAMA* 2000;284(23):3036-9.
- Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *Am J Ther* 2003;10(6):452-7.