

## 10. Procinéticos

Dr Juan Carlos González

Los procinéticos son un grupo heterogéneo de fármacos que estimulan la contracción del músculo liso y mejoran el vaciamiento gástrico. Se ha comprobado que un alto porcentaje de pacientes con dispepsia funcional (DF) presentan un retraso en el vaciado gástrico y, por tanto, el tratamiento con procinéticos constituye una opción terapéutica fundamental en este grupo de pacientes. El mecanismo de acción de los fármacos más utilizados del grupo se debe a un efecto sobre el sistema dopaminérgico (cisaprida, metoclopramida, domperidona, itoprida, levosulpirida) o serotoninérgico (cinitaprida, mosaprida, levosulpirida, metoclopramida, tegaserod) (Tabla 1).

### Procinéticos frente a placebo

La efectividad de los procinéticos frente a placebo ha sido evaluada en varios metaanálisis.<sup>1,2</sup> La revisión sistemática Cochrane más reciente incluye 24 ECA y un total de 3.178 pacientes adultos con dispepsia no ulcerosa.<sup>1</sup> 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). Sin embargo, hay que tener precaución a la hora de interpretar estos resul-

tados, ya que la mayoría de los ECA incluidos valoran cisaprida (un fármaco que ya no está comercializado en muchos países); la calidad de los estudios fue marginal, se observó heterogeneidad entre los estudios y el *funnel plot* mostró asimetría significativa, por lo que los sesgos de publicación podrían estar afectando a los resultados. De hecho, otro metaanálisis que incluyó un total de 17 estudios con cisaprida y domperidona demostró que el efecto de estos fármacos resultó significativo en los estudios de peor calidad (riesgo relativo [RR] = 0,47; 0,39-0,56), pero estos resultados no se confirman en los estudios de mayor calidad (RR = 1,0; 0,84-1,19).<sup>3</sup> 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 náuseas (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%).

En 2007, se publicó una revisión sistemática que incluyó 27 estudios en pacientes con DF (1.844 utilizan procinéticos y 1.591 placebo) procedentes de Asia, Norteamérica y Europa, y demostró que la valoración global de todos los estudios

**Tabla 1.** Recomendaciones sobre los procinéticos en la DF.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Los procinéticos en pacientes con DF mejoran los síntomas globales, particularmente los asociados al síndrome de malestar posprandial (SMP).	Moderada.	Fuerte a favor.
En pacientes con DF con predominio de saciedad y plenitud posprandial se sugieren los procinéticos como opción terapéutica inicial.	Baja.	Débil a favor.
En los pacientes con DF que no responden al tratamiento de primera línea se sugiere combinar un IBP y un procinético.	Muy baja.	Débil a favor.
La toxicidad cardiovascular de cisaprida limita su uso en DF.	Moderada.	Fuerte en contra.
Domperidona no se considera el fármaco de elección para el tratamiento de dispepsia funcional por presentar menor eficacia que otros fármacos del grupo.	Baja.	Débil en contra.
Metoclopramida parece presentar menos eficacia que otros fármacos del grupo y mayor riesgo de efectos extrapiramidales.	Baja.	Débil en contra.
Levosulpirida ha demostrado superioridad en el tratamiento de la DF frente a otros fármacos como domperidona, metoclopramida y cisaprida.	Moderada.	Débil a favor.
Itoprida ha demostrado superioridad en el tratamiento de la DF frente a domperidona.	Moderada.	Débil a favor.
Itoprida ha demostrado superioridad en el tratamiento de la DF frente a mosaprida.	Muy baja.	Débil a favor.
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.	Baja.	Débil a favor.

favorecía a los procinéticos (RR = 0,295 (IC del 95%: 0,208-0,382,  $P < 0,001$ ; RRR = 30%). Este metaanálisis señala heterogeneidad entre estudios y resultaron significativos como fuentes de heterogeneidad el año de publicación ( $P = 0,001$ ), el uso de agonistas 5-HT<sub>4</sub> ( $P = 0,004$ ) y la duración del tratamiento ( $P = 0,002$ ), pero no resultaron significativos el tipo de estudio, la valoración de la calidad Jaddad ni el área geográfica.<sup>4</sup>

Cuando se observan los resultados de metaanálisis que valoran la efectividad de otros procinéticos que no estaban prácticamente representados en la revisión Cochrane, como itoprida (3 ECA de itoprida frente a placebo y 7 ECA de itoprida frente a otros procinéticos)<sup>5</sup> o levosulpirida (8 ECA que comparan la eficacia de levosulpirida frente a placebo y/u otros procinéticos),<sup>6</sup> se observa una mayor efectividad 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 estar infraestimado si se incluyen.

### Estudios individuales que comparan la eficacia de cada fármaco frente a placebo

Un metaanálisis confirma la superioridad de cisaprida (17 ECA; *odds ratio* [OR]: 2,9; 1,5-5,8) y domperidona (4 ECA; OR: 7,0; 3,6-16) frente a placebo, aunque este metaanálisis presenta la limitación que la valoración global no se llevó a cabo mediante una medida objetiva. Además de la mejoría global de síntomas, cisaprida mejoró significativamente el dolor epigástrico (OR: 0,19; IC del 95%: 0,05-0,7), la saciedad temprana (OR: 0,18; IC del 95%: 0,9-0,4), la distensión abdominal (OR: 0,32; IC del 95%: 0,1-0,7) y las náuseas (OR: 0,26; IC del 95%: 0,1-0,5). La edad del paciente, el año de publicación y el país modificaron poco el efecto, pero no hubo datos suficientes para valorar la relación entre el efecto del tratamiento y el vaciado gástrico.<sup>7</sup>

También hay evidencias amplias de la superioridad de levosulpirida frente a placebo en la disminución de síntomas globales, síntomas por dismotilidad y satisfacción con el tratamiento<sup>8-13</sup> y se ha confirmado su efecto favorable sobre el vaciamiento gástrico.<sup>14</sup>

Itoprida ha demostrado ser significativamente superior a placebo en la valoración global de síntomas (RR = 1,15; 1,03-1,28)<sup>5</sup> y solo hay un estudio que compara mosaprida con placebo que no señala diferencias significativas.<sup>15</sup>

Recientemente, se ha publicado un estudio que valora cinitaprida frente a placebo en un número reducido de pacientes con DF y demuestra que este fármaco facilita el vaciamiento gástrico y mejora la sintomatología clínica en pacientes con DF de tipo dismotilidad y con enlente-

cimiento del vaciamiento gástrico leve-moderado.<sup>16</sup> Respecto a tegaserod, los estudios preliminares no demuestran eficacia frente a placebo.<sup>17</sup>

**Los procinéticos en pacientes con DF mejoran los síntomas globales, particularmente los asociados al síndrome de malestar posprandial (SMP) (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).**

### Procinéticos frente a inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Un metaanálisis y dos estudios comparan los procinéticos con los IBP en el tratamiento de dispepsia con resultados contradictorios.<sup>1</sup> El metaanálisis señala una disminución de la probabilidad de permanecer dispépticos al final del tratamiento con los procinéticos en comparación con los IBP (1,80 [IC del 95%: 122-2,66];  $P = 0,003$ ). Los otros dos ECA publicados señalan una mejoría significativa de los síntomas globales con los IBP, pero presentan limitaciones en el diagnóstico de DF.<sup>18,19</sup>

Las recomendaciones de expertos sugieren utilizar en primer lugar los IBP en pacientes con predominio de dolor epigástrico y procinéticos en pacientes con SDP.<sup>20</sup> En caso de refractariedad también es aceptable iniciar tratamiento combinado con un IBP (si es necesario, en dosis altas) y procinéticos.

**En pacientes con DF con predominio de saciedad y plenitud posprandial se sugieren los procinéticos como opción terapéutica inicial (evidencia baja, recomendación débil a favor).**

**En los pacientes con DF que no responden al tratamiento de primera línea se sugiere combinar ambos fármacos (evidencia muy baja, recomendación débil a favor).**

### Procinéticos frente a antagonistas de receptores H<sub>2</sub>

Las evidencias disponibles (5 ECA, n = 739 pacientes) señalan que los ARH<sub>2</sub> no muestran diferencias significativas respecto a la mejoría de síntomas globales cuando se comparan con los procinéticos, aunque parece haber una tendencia a la mejoría global con los segundos y la comparación indirecta de los estudios disponibles demuestra un aumento significativo de la efectividad ( $P = 0,04$ ) con estos últimos.<sup>1</sup> Cuando se analizan los síntomas individuales, los procinéticos han demostrado más eficacia en el tratamiento de las náuseas (RR = 0,13; IC del 95%: 0,03-0,54),<sup>3</sup> aunque se limita al análisis de un ECA que incluyó a 220 pacientes dispépticos. Algunos estudios se-

ñalan cierta superioridad de los ARH<sub>2</sub> en síntomas de la dispepsia tipo ulceroso y de los procinéticos en la dispepsia por disfunción asociada a dismotilidad,<sup>21</sup> pero faltan estudios que corroboren estos hallazgos.

**En los pacientes con DF en los que predominen los síntomas de dismotilidad, se recomiendan los procinéticos (evidencia baja, recomendación débil a favor) y si predominan los síntomas de dolor epigástrico, los antagonistas de receptores H<sub>2</sub> serían los segundos fármacos de elección, después de los IBP (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).**

### Comparación de los procinéticos entre sí

Los procinéticos incluyen un grupo de fármacos muy amplio y tanto su eficacia como su tolerabilidad son factores que hay que tener en cuenta en el tratamiento de la DF. El mecanismo de acción de los fármacos más utilizados del grupo se debe a un efecto sobre el sistema dopaminérgico (cisaprida, metoclopramida, domperidona, itoprida, levosulpirida) o serotoninérgico (cinitaprida, mosaprida, levosulpirida, metoclopramida, tegaserod). Se ha sugerido que los procinéticos serotoninérgicos podrían ser superiores a los dopaminérgicos en lo que respecta a su acción procinéctica<sup>22</sup> y que el efecto serotoninérgico que poseen algunas benzamidas (levosulpirida, metoclopramida) puede aumentar su eficacia en el tracto gastrointestinal.<sup>23</sup> Sin embargo, la superioridad de los procinéticos serotoninérgicos no ha sido corroborada en los ensayos clínicos disponibles.<sup>2</sup> También se ha sugerido un efecto regulador de la sensibilidad visceral con algunos fármacos dopaminérgicos (domperidona, levosulpirida) que podría explicarse por una acción moduladora sobre el eje cerebro-tracto gastrointestinal.<sup>24,25</sup> Por último, es importante considerar el perfil riesgo-beneficio de los diferentes fármacos en el tratamiento de la DF.

### Cisaprida frente a otros procinéticos

Hay cierta evidencia de una mayor efectividad con cisaprida respecto domperidona o metoclopramida en mejoría del vaciado gástrico<sup>1</sup> y mosaprida demostró una cierta superioridad sobre cisaprida en la reducción de síntomas totales (0,067; IC del 95%: 0,010-0,124;  $P = 0,021$ ). Sin embargo, habría que confirmar estos datos con estudios de mayor tamaño.<sup>4</sup> Levosulpirida parece más efectiva que cisaprida ( $P < 0,01$ ) a la hora de mejorar el impacto de los síntomas sobre las actividades diarias de los pacientes y los síntomas individuales de náuseas, vómitos y saciedad posprandial temprana.<sup>26-28</sup> También hay que considerar los efectos

adversos cardíacos de cisaprida, que han hecho que la comercialización de este fármaco se suspenda en la mayoría de los países y limite su uso en pacientes con DF. Domperidona, aunque ha demostrado ser más segura, en el tratamiento a largo plazo debe considerarse el riesgo potencial de arritmias ventriculares.

**La toxicidad cardiovascular de cisaprida limita su uso en DF (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra).**

### Domperidona frente a otros procinéticos

Las evidencias disponibles señalan que domperidona es un fármaco efectivo en el tratamiento de los síntomas de dispepsia con un NNT = 4 (IC del 95%; 3-6),<sup>29</sup> pero su actividad procinéctica parece ser menor que la de otros fármacos del grupo que actúan sobre los receptores serotoninérgicos. Domperidona es menos efectiva en la reducción de síntomas globales de dispepsia que levosulpirida (4 ECA)<sup>8,11,30,31</sup> o mosaprida (1 ECA)<sup>32</sup> y parece tener una eficacia similar a metoclopramida<sup>1</sup> e itoprida.<sup>5</sup> Respecto a los síntomas individuales, un metaanálisis reciente demuestra que domperidona es menos eficaz que itoprida en la mejoría de la saciedad posprandial (RR = 1,21; 1,03-1,44) con una tolerabilidad parecida<sup>5</sup> y 4 ECA que comparan este fármaco con levosulpirida muestran una menor eficacia de domperidona sobre plenitud posprandial, pirosis, vaciado gástrico y colecístico, y con un inicio de efecto más tardío.<sup>8,11,30,31</sup>

Domperidona no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no tiene efectos sobre el SNC. Los efectos secundarios más frecuentes en los estudios analizados han sido hiperprolactinemia (aumento de niveles séricos en un 185%, reversible y sin significancia clínica en la mayoría de pacientes) y síntomas extrapiramidales en menos del 0,1%. Cuando se compara con otros fármacos del grupo, metoclopramida produce hiperprolactinemia en un porcentaje igual a domperidona, pero con un riesgo de extrapiramidalismo mayor (1%). Por su parte, levosulpirida aumenta los niveles séricos de prolactina en un 125% y tiene riesgo de extrapiramidalismo en menos del 1%.<sup>33</sup>

**Domperidona no se considera el fármaco de elección para el tratamiento de dispepsia funcional por presentar menor eficacia que otros fármacos del grupo (evidencia baja, recomendación débil en contra).**

### Metoclopramida frente a otros procinéticos

Los estudios que analizan la eficacia de metoclopramida en comparación con otros procinéticos son limitados. Un estudio en 60 pacientes con DF señaló una eficacia menor y menos mantenida de metoclopramida en comparación

con cisaprida en la disminución de síntomas globales.<sup>34</sup> Metoclopramida también parece menos efectiva que levosulpirida en la reducción sintomática de dispepsia (pirosis, distensión abdominal y plenitud  $P < 0,001$ , dolor epigástrico  $P < 0,01$ ).<sup>8</sup> Además, metoclopramida es un antagonista dopaminérgico que atraviesa la barrera hematoencefálica y presenta un mayor riesgo de efectos adversos, particularmente extrapiramidales.<sup>33</sup>

**Metoclopramida parece presentar menos eficacia que otros fármacos del grupo y mayor riesgo de efectos extrapiramidales (evidencia baja, recomendación débil).**

### Levosulpirida frente a otros procinéticos

Tres ECA comparan cisaprida y levosulpirida y señalan una eficacia semejante entre ambos fármacos en la disminución de síntomas dispépticos globales, pero levosulpirida parece tener un mayor efecto sobre la saciedad temprana, náuseas y vómitos, y mejor tolerabilidad.<sup>26-28</sup>

Cuatro ECA que incluyen un total de 1.395 pacientes comparan levosulpirida con domperidona y muestran una mayor efectividad sobre la disminución de síntomas de dispepsia, vaciado gástrico y colecístico con levosulpirida sin diferencias en la tolerabilidad.<sup>8,11,30,31</sup> Uno de estos estudios que incluye 1.210 pacientes compara levosulpirida con metoclopramida y señala que levosulpirida muestra superioridad en cuanto a la mejoría en 6 de 10 síntomas de dispepsia tanto el día 10 como el día 28.<sup>8</sup> Los autores concluyen que levosulpirida debería considerarse entre los fármacos de elección en el tratamiento de la DF.

**Levosulpirida ha demostrado superioridad en el tratamiento de la DF frente a otros fármacos como domperidona (evidencia moderada, recomendación débil a favor), metoclopramida (evidencia moderada, recomendación débil a favor) y cisaprida (evidencia moderada, recomendación débil a favor).**

### Itoprida frente a otros procinéticos

Un metaanálisis reciente compara itoprida con domperidona. Este estudio incluye 4 ECA y un total de 504 pacientes con DF y señala una eficacia muy parecida de los dos fármacos sobre los síntomas globales de dispepsia, pero itoprida mostró superioridad sobre la saciedad posprandial (RR = 1,21; 1,03-1,44) con un tolerabilidad parecida.<sup>5</sup> Un ECA que incluye 60 pacientes con DF señala que itoprida es superior a mosaprida en eficacia y seguridad.<sup>35</sup>

**Itoprida ha demostrado superioridad en el tratamiento de la DF frente a otros fármacos como**

**domperidona (evidencia moderada, recomendación débil a favor) y mosaprida (evidencia muy baja, recomendación débil a favor).**

### Mosaprida frente a otros procinéticos

Mosaprida presenta menor eficacia sobre la mejoría de síntomas globales que itoprida y mejor tolerabilidad,<sup>35</sup> menor efecto sobre vaciado que domperidona, pero mayor efectividad sobre ardor y distensión abdominal.<sup>32</sup>

**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 (evidencia baja, recomendación débil a favor).**

### Referencias

1. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD001960.
2. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, Tanaka S, Nishi N, Chayama K, Haruma K. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2007;22(3):304-310.
3. Abraham NS, Moayyedi P, Daniels B, Veldhuyzen Van Zanten SJ. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2004;15;19(6):631-641.
4. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, Tanaka S, Nishi N, Chayama K, Haruma K. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2007;22(3):304-310.
5. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2012;18(48):7371-7377.
6. Corazza GR, Tonini M. Levosulpiride for Dyspepsia and Emesis: A Review of its Pharmacology, Efficacy and Tolerability. Clinical Drug Investigation 2000;19(2):151-162.
7. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2001;96(3):689-696.
8. Corazza GR, Biagi F, Albano O, Bianchi Porro G, Cheli R, Mazzacca G, Miglio F, Naccarato R, Quaglino D, Surrenti C, Verme G, Gasbarrini G. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. Ital J Gastroenterol 1996;28(6):317-323.
9. Song CW, Chung HJ, Kim CD, Ryu HS, Choe JG, Hyun JH. Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. Korean J Inter Med 1998;13(1):15-21.
10. 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;16:613-622.

11. Masci E, Sorghi M, Tosci E. Levosulpiride and domperidone in the treatment of reflux esophagitis: results of a double-blind study versus placebo. *Curr Ther Res* 1992;51(6):814-818.
12. González J. Levosulpirida y domperidona en el tratamiento de la dispepsia funcional: estudio comparativo. *Rev Fac Med* 2007;30(2):146-150.
13. Serra J. Levosulpiride in the management of functional dyspepsia and delayed gastric emptying. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33(8):586-590.
14. Arienti V, Magri F, Sorge M. Sindrome dispeptica: Valutazione dello svuotamento gastrico e colecistico. *Gli Specializzati Oggi. Gastroenterologia Oggi* 1992;1:23-26.
15. Hallerbäck BI, Bommelaer G, Bredberg E, Campbell M, Hellblom M, Lauritsen K, Wienbeck M, Holmgren LL. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:959-967.
16. Portincasa P, Mearin F, Robert M, Plazas MJ, Mas M, Heras J. Efficacy and tolerability of cinitapride in the treatment of functional dyspepsia and delayed gastric emptying. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32(10):669-676.
17. Vakil N, Laine L, Talley NJ, Zakko SF, Tack J, Chey WD, Kralstein J, Earnest DL, Ligozio G, Cohard-Radice M. Tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):1906-1919.
18. Van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Thomson A, Smyth S, Escobedo S, Lee J, Sinclair P. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1477-1488.
19. Sakurai K, Nagahara A, Inoue K, Akiyama J, Mabe K, Suzuki J, Habu Y, Araki A, Suzuki T, Satoh K, Nagami H, Harada R, Tano N, Kusaka M, Fujioka Y, Fujimura T, Shigeto N, Oumi T, Miwa J, Miwa H, Fujimoto K, Kinoshita Y, Haruma K. Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and teprenone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS). *BMC Gastroenterol* 2012;1:12-42.
20. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
21. Chiba T, Tokunaga Y, Ikeda K, Takagi R, Chishima R, Terui T, Kudara N, Endo M, Inomata M, Orii S, Suzuki K. Effects of itopride hydrochloride and ranitidine in patients with functional dyspepsia: comparison between prokinetic and acid suppression therapies. *Hepatogastroenterology* 2007;54(78):1878-1881.
22. De Ponti F, Malagelada JR. Functional gut disorders: from motility to sensitivity disorders: a review of current and investigational drugs for their management. *Pharmacol Ther* 1998;80:49-88.
23. Tonini M, De Giorgio R, Spelta V, Bassotti G, Di Nucci A, Anselmi L, Balestra B, De Ponti F. 5-HT<sub>4</sub> receptors contribute to the motor stimulating effect of levosulpiride in the guinea pig gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2003;35:244-250.
24. Bradette M, Pare P, Douville P, Morin A. Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distension with placebo and domperidone. *Dig Dis Sci* 1991;36(1):52-58.
25. 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(3):613-622.
26. Mearin F, Rodrigo L, Pérez-Mota A, Balboa A, Jiménez I, Sebastián JJ, Patón C. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(4):301-308.
27. Melga P, Mansi C. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and gastric emptying: role of blood glucose concentration and dopamine D<sub>2</sub> receptors. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17(1):62-65.
28. Mansi C, Borro P, Giacomini M. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(5):561-569.
29. Sierra F. Papel de la domperidona en el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa: una revisión sistemática. *Rev Col Gastroenterol* 2006;21(4):261-266.
30. Mangiameli A, Brogna A, Catanzaro R, Sofia M, Blasi A. Levosulpiride versus domperidone in the treatment of functional dyspepsia. *Clin Ter* 1994;144(2):107-114.
31. González J. Levosulpirida y domperidona en el tratamiento de la dispepsia funcional: estudio comparativo. *Rev Fac Med* 2007;30(2):146-150.
32. Chen SY, Wang JY, Zhu CW, Yuan YZ, Zou B, Xia L, Liu JY, Xu HW, Zhang SZ, Wang Q, Xie XJ, Zhao ZQ, Lin L, Hu NZ, Xu JM. A randomized controlled Multi-center clinical trial on mosapride in the treatment of functional dyspepsia. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004;25(2):165-168.
33. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: Clinical implications of enteric and central D<sub>2</sub> receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:379-390.
34. Fumagalli I, Hammer B. Cisapride versus metoclopramide in the treatment of functional dyspepsia. A double-blind comparative trial. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(1):33-37.
35. Amarapurkar DN, Rane P. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia. *J Indian Med Assoc* 2004;102(12):735-760.