



DYSTALIS

Corydalis, Pharbitis

Efectivo por naturaleza
en dispepsia funcional^{1,2}



MONOGRAFÍA
CIENTÍFICA

 **eurofarma**
tu vida mueve la nuestra

Índice

1. INTRODUCCIÓN	3
2. EJE INTESTINO-CEREBRO: RELACIÓN CON LA DISPEPSIA FUNCIONAL	3
3. SISTEMA SEROTONINÉRGICO DEL INTESTINO	4
Serotonina: regulador clave del eje intestino-cerebro	4
4. DISPEPSIA FUNCIONAL: DIAGNÓSTICO SEGÚN ROMA IV	5
Subtipos	5
Traslape de síntomas	6
Comorbilidades más frecuentes	7
5. PREVALENCIA E INCIDENCIA	8
6. DYSTALIS® Y SUS COMPONENTES	9
7. FISIOPATOLOGÍA DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL	9
8. MECANISMO DE ACCIÓN DE DYSTALIS®	11
9. DYSTALIS® EN EL MANEJO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL	12
Evidencias sobre el alivio de los síntomas y la mejoría en la calidad de vida	12
Estudios comparativos de eficacia	12
10. PERFIL DE SEGURIDAD	14
Comparación con procinéticos	14
Riesgo de hiperprolactinemia	14
Efectos sobre receptores D2 centrales y penetración de la barrera hematoencefálica	15
11. POSOLOGÍA	15
12. BENEFICIOS	15
13. ESTUDIOS	16
14. REFERENCIAS	17

1. INTRODUCCIÓN

Durante más de 100 años, la dispepsia funcional (DF) ha sido reconocida como una molestia inexplicable en el abdomen superior. Sus síntomas incluyen plenitud excesiva después de ingerir los alimentos, incapacidad para terminar una comida de tamaño normal y dolor epigástrico recurrente. Esta enfermedad, además de reducir la calidad de vida, tiene un impacto negativo en la productividad y representa una carga económica significativa.³

2. EJE INTESTINO-CEREBRO: RELACIÓN CON LA DF

El eje intestino-cerebro desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis; son numerosos los factores que influyen en la señalización a lo largo de este eje, el cual modifica la función del sistema nervioso central (SNC) y entérico (SNE).^{4,5}

La fisiología gastrointestinal se controla, en general, por el sistema nervioso, que se extiende

a través de una amplia red de neuronas y células gliales intrínsecas presentes en el SNE, el músculo liso gastrointestinal y la lámina propia de la mucosa. Además, hay innervación extrínseca proveniente de fibras aferentes primarias y autónomas, que conectan el intestino con la médula espinal y el cerebro.⁴

Aunque el SNE puede regular la peristalsis gastrointestinal de forma independiente, existen factores extrínsecos que influyen en la motilidad gastrointestinal, como el cerebro, otras divisiones del sistema nervioso autónomo, el sistema inmunológico asociado al intestino y el microbioma intestinal. Sin embargo, esta influencia no es unidireccional, ya que el intestino también envía información a estos sistemas a través de vías complejas que funcionan como conductos bidireccionales para mantener la homeostasis, y las alteraciones en esta comunicación se asocian con algunas enfermedades. Por lo tanto, la función adecuada del intestino es esencial no solo para la supervivencia a largo plazo, sino también para la homeostasis entre el cerebro y el intestino (Figura 1).⁴

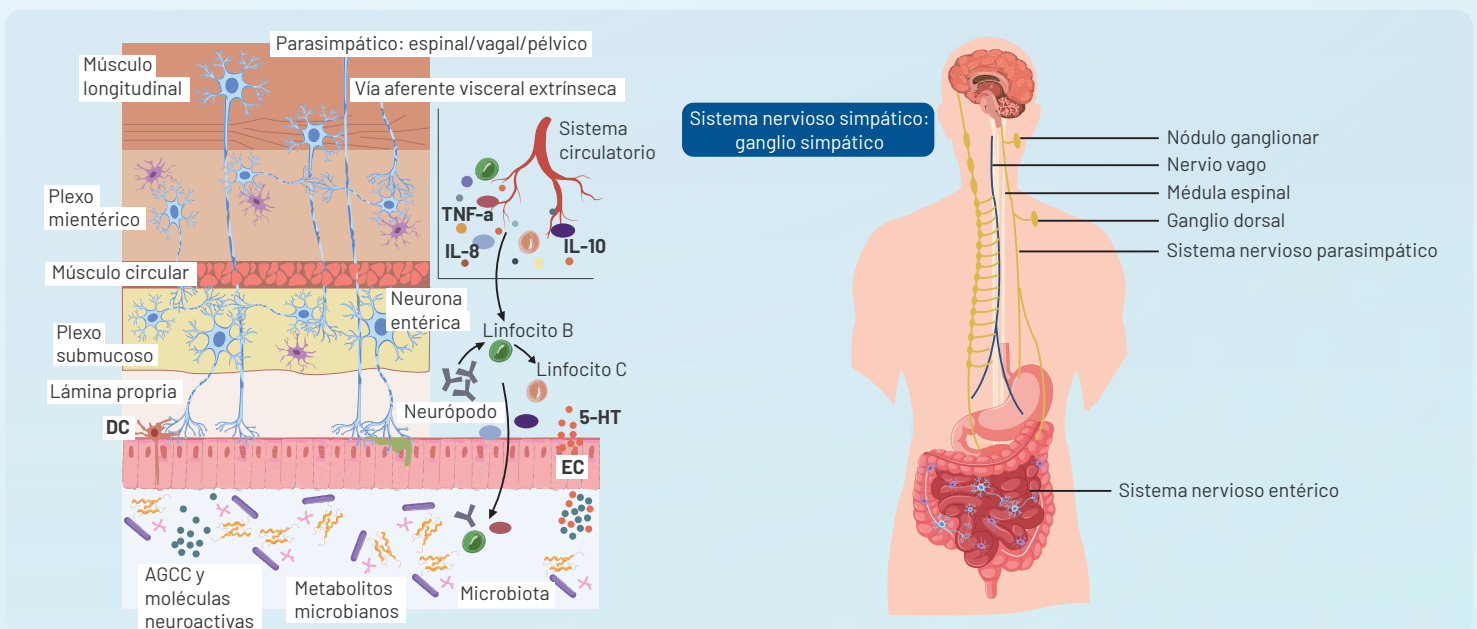


Figura 1. Vías de comunicación entre el microbioma y el cerebro.⁴
AGCC: ácidos grasos de cadena corta; **EC:** célula enterocromafín; **DC:** célula dendrítica; **IL-8:** interleucina 8; **IL-10:** interleucina 10; **5-HT:** 5 hidroxitriptamina (serotonina); **TNF-α:** factor de necrosis tumoral alfa.
Adaptado de: Margolis KG et al. *Gastroenterology* 2021;160(5):1486-1501.⁴

Los mecanismos precisos que causan dolor abdominal en pacientes con DF se desconocen, aunque existen varias teorías respecto a los factores predisponentes (por ejemplo, genéticos, problemas ambientales, inflamación y medicamentos) y factores que prolongan el trastorno (entre ellos, inflamación continua, cambios en el microbioma intestinal y psicológicos). La extensa investigación describe que la mayoría de los pacientes con DF tienen hipersensibilidad visceral que explica sus síntomas (Figura 2).^{4,5}

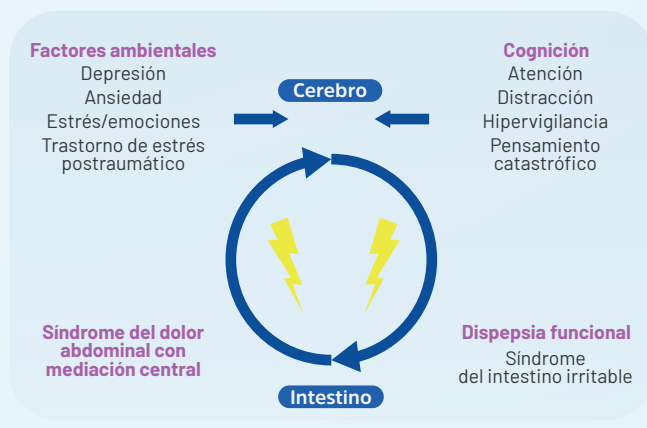


Figura 2. Bidireccionalidad del eje intestino-cerebro.⁵
Adaptado de: Lacy BE et al. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2023;19(2):86-94.⁵

El dolor abdominal persistente en pacientes con DF, se transmite a través de vías ascendentes y es capaz de modificar la función del SNC, a través de cambios en la fisiología y estructura de este sistema. Al analizar las posibles terapias para este trastorno, es imprescindible comprender estos cambios, ya que los medicamentos que se centran únicamente en el tracto gastrointestinal (TGI) pueden no ser capaces de influir de manera efectiva en las múltiples y complejas vías ascendentes y descendentes del dolor que caracterizan el eje intestino-cerebro.⁵

3. SISTEMA SEROTONINÉRGICO DEL INTESTINO

Serotonina: regulador clave del eje intestino-cerebro

Existen dos sistemas serotoninérgicos principales: el central, ubicado en el cerebro, y el intestinal. Ambos comparten los mismos principios de síntesis, internalización, degradación y señalización de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), por medio de sus receptores específicos.⁶

La síntesis de 5-HT en el intestino y SNC por células enterocromafines (EEC) y neuronas serotoninérgicas es un proceso clave. El triptófano se convierte en 5-hidroxitriptófano mediante la enzima triptófano hidroxilasa intestinal (TPH1) o neuronal (TPH2), y este último se transforma en 5-HT por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. La 5-HT se almacena en vesículas en las neuronas y puede liberarse al espacio extracelular, unirse a diferentes receptores de serotonina o ser captada por neuronas, enterocitos o plaquetas, por medio del transportador de serotonina. La 5-HT ejerce sus efectos mediante mecanismos de señalización, a través de los receptores ubicados en neuronas postsinápticas y presinápticas en el SNC, en las neuronas serotoninérgicas intestinales, así como en diferentes tipos celulares del TGI y en otros sistemas como el cardiovascular o el inmunológico (Figura 3).⁶

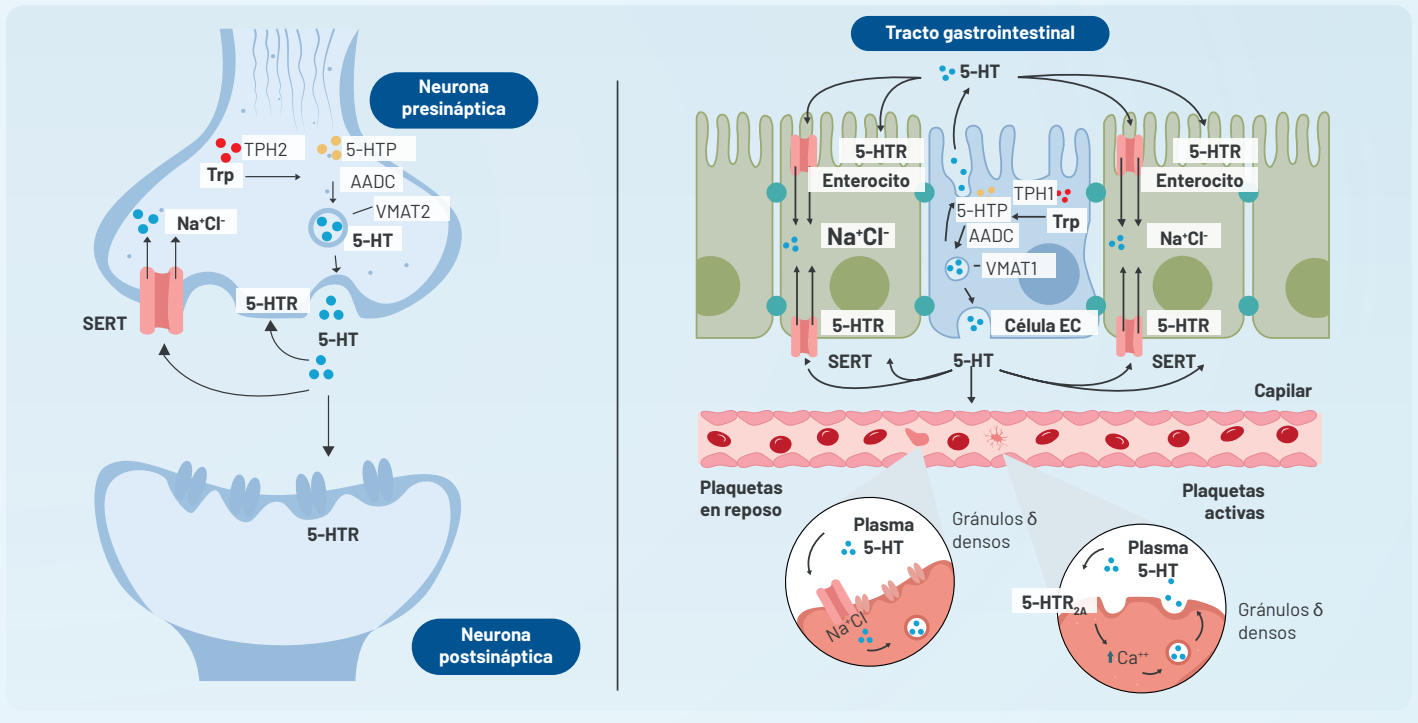


Figura 3. Representación esquemática de los sistemas serotoninérgicos cerebral e intestinal.⁵

5-HT: serotonina; **5-HTP:** 5-hidroxitriptófano; **5-HTR:** receptores de serotonina; **AADC:** decarboxilasa de aminoácidos aromáticos; **EC:** entero cromafín; **SERT:** transportador de serotonina; **TPH1:** enzima triptófano hidroxilasa en intestino; **TPH2:** enzima triptófano hidroxilasa en las neuronas; **Trp:** triptófano; **VMAT1:** transportador vesicular de monoaminas en las células EEC; **VMAT2:** transportador vesicular de monoaminas en las neuronas.

Adaptado de: Layunta E et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:748254.⁶

El neurotransmisor 5-HT tiene un papel clave en la comunicación entre el cerebro y el intestino.⁴

Las bacterias intestinales producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que estimulan de forma directa a la enzima TPH1, la cual interviene en la síntesis y secreción de 5-HT en las células enteroendocrinas (EEC) intestinales. La 5-HT liberada desde la membrana basal de las EEC intestinales interactúa con los receptores de las neuronas en el SNE para modular la motilidad, así como el desarrollo y la diferenciación neuronal.⁴

Las aferencias vagales transmiten señales al núcleo del tracto solitario y al núcleo del rafe dorsal, el cual alberga la mayoría de las neuronas 5-HT en el cerebro. Estas áreas interactúan con redes cerebrales reguladoras de las emociones que influyen en el estado de ánimo.⁴

Cabe destacar que los AGCC producidos por las bacterias intestinales también pueden estimular directamente los receptores de ácidos grasos libres en varios tipos de células (epiteliales, enteroendocrinas, inmunitarias y nerviosas), el nervio vago y las neuronas aferentes primarias. Esta señalización también modula la regulación descendente de la motilidad, la secreción y la señalización cerebro-intestino.⁴

4. DISPEPSIA FUNCIONAL: DIAGNÓSTICO SEGÚN ROMA IV

Subtipos

El diagnóstico correcto de los trastornos gastrointestinales funcionales es un desafío. Las superposiciones entre síndromes pueden complicar la interpretación de los datos clínicos.⁷

Los criterios de Roma IV definen la dispepsia como cualquier combinación de 4 síntomas:⁷

1. Sensación de plenitud posprandial.
2. Saciedad precoz.
3. Dolor epigástrico.
3. Ardor epigástrico.

Estas manifestaciones clínicas son lo suficientemente graves para interferir con las actividades habituales y ocurren al menos 3 días por semana durante los últimos 3 meses, con un inicio de al menos 6 meses de antelación.⁷

Después de realizar una anamnesis precisa y un examen físico, en ausencia de síntomas y signos de alarma, se diagnostica dispepsia no investigada en los pacientes y se puede proceder al tratamiento empírico basado en sus manifestaciones clínicas. Si la respuesta es insatisfactoria o se producen recaídas tempranas, se recomienda un enfoque de prueba y tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori* (HP). Los síntomas de los pacientes diagnosticados con dispepsia asociada a HP deben recibir tratamiento para erradicar dicha bacteria.⁷

En aquellos casos donde no se encuentra una causa identificable de los síntomas, se establece el diagnóstico de DF.⁷

El término general de DF incluye a los pacientes que presentan las siguientes categorías (Figura 4).⁷

- Síndrome de malestar posprandial (PDS, por sus siglas en inglés): se caracteriza por síntomas dispépticos desencadenados por la ingestión de alimentos, lo que sugiere un trastorno de la motilidad.

- Síndrome de dolor epigástrico (EPS, por sus siglas en inglés): se presenta con dolor o ardor en la zona epigástrica, que no necesariamente ocurre después de comer, sino que puede surgir durante el ayuno y mejorar incluso con la ingesta de alimentos. Sus características clínicas son similares a las de una úlcera péptica y se requiere diferenciarlas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).⁷



Figura 4. Dispepsia funcional según criterios de Roma IV.⁷
Adaptado de: Stanghellini V. *Dig Dis* 2017;35(Supl 1):14-17.⁷

Traslape de síntomas

El traslape entre la DF, el síndrome de intestino irritable (SII) y la ERGE, está documentado de forma amplia en la literatura.⁸

Estudios previos sugieren que la hipersensibilidad visceral, las sutiles alteraciones en la motilidad y la interacción de los mecanismos neurales periféricos y centrales podrían considerarse los principales mecanismos fisiopatológicos comunes entre la ERGE y las enfermedades gastrointestinales funcionales.⁸

En una investigación transversal realizada en un entorno de atención terciaria, se incluyeron 3 555 pacientes adultos con trastornos funcionales gastrointestinales remitidos a la unidad de neurogastroenterología. De ellos, el 81% se reportó con traslape de enfermedades y únicamente el 19% con un solo trastorno (Figura 5).⁹

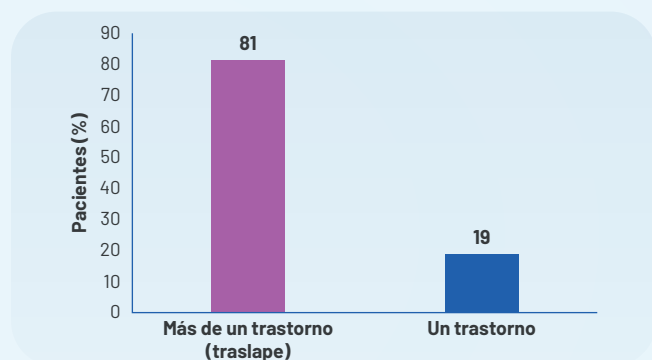


Figura 5. Porcentaje de pacientes evaluados que tenían trastornos funcionales gastrointestinales superpuestos (traslape).⁹

Adaptado de: Bouchoucha M et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(8):2171-2179.⁹

Sin embargo, a pesar de la definición establecida en Roma IV, el diagnóstico de la DF a menudo presenta dificultades debido a la diversidad inherente a las manifestaciones clínicas, así como a la notable superposición de síntomas con otros trastornos, como gastroparesia, SII y ERGE.¹⁸

Un estudio reveló que más del 50% de los pacientes con DF, diagnosticados según los criterios de ROMA III, y que tuvieron mediciones de pH normales, experimentaron síntomas de acidez estomacal y regurgitación. Además, un trabajo del Consorcio de Investigación Clínica de la Gastroparesia del Instituto Nacional de Salud encontró que los pacientes con DF y gastroparesia idiopática eran prácticamente indistinguibles desde una perspectiva clínica. En otras publicaciones se ha observado que más del 25% de los diagnosticados con DF presentaron retraso en el vaciamiento gástrico, y el 86% de los casos de gastroparesia idiopática cumplía con los criterios de diagnóstico de la DF.¹⁰⁻¹³

También se puede observar un traslape entre los dos subtipos de DF, caracterizado por la presencia de síntomas dispépticos inducidos por las comidas y dolor o ardor en la zona epigástrica. De los pacientes con DF, cerca del 38% se clasifica con síndrome de malestar posprandial, 27% con síndrome de dolor epigástrico, y el 35% restante cumple con los criterios para ambos (Figura 6).¹⁰

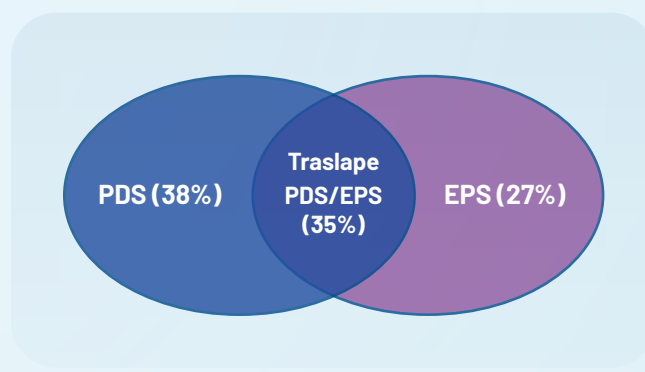


Figura 6. Traslape entre el síndrome de malestar posprandial y dolor epigástrico.¹⁰
EPS: síndrome de dolor epigástrico; PDS: síndrome de malestar posprandial.

Adaptado de: Harer KN et al. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2020;16(2):66-74.¹⁰

Comorbilidades más frecuentes

La DF comúnmente se presenta asociada a otros trastornos funcionales gastrointestinales. Se ha observado una superposición con síntomas de ERGE en cerca del 40-50% de los pacientes en estudios realizados en Asia, Europa y América del Norte. Además, el SII también coexiste con frecuencia. Un metaanálisis informó que la probabilidad de tener SII es ocho veces mayor en personas con DF.¹⁴

5. PREVALENCIA E INCIDENCIA

La DF es un trastorno recurrente. Estudios reportan que uno de cada cinco individuos refiere síntomas y la mayoría presenta el trastorno cuando se indican investigaciones complementarias (Figura 7).¹⁵



Figura 7. Proporción de personas con síntomas de dispepsia funcional.¹⁵
Adaptado de: Walker MM et al. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019;40-41:101650.¹⁵

En un estudio transversal para determinar la prevalencia de DF, en el que participaron 6 300 adultos de ambos sexos (2 100 de cada país de habla inglesa: EE. UU., Canadá y Reino Unido), con una edad media de 47.4 años, se obtuvieron los siguientes resultados:¹⁶

- La distribución de los subtipos fue similar en la población total y en la de los tres países (Figura 8).

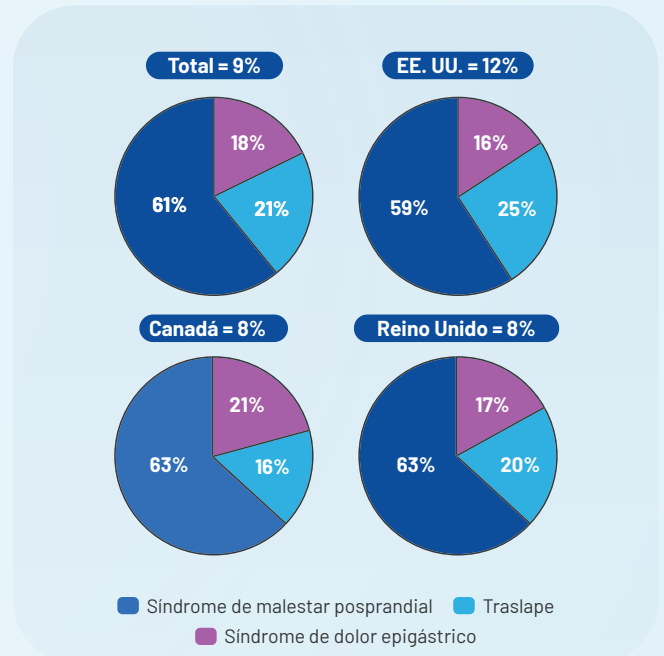


Figura 8. Prevalencia poblacional de DF según los criterios de Roma IV y sus subtipos.¹⁶
Adaptado de: Aziz I et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(4):252-262.¹⁶

- El PDS fue el más frecuente.
- Los participantes con DF presentaron una edad significativamente menor y un predominio femenino en comparación con sus controles (Figura 9).

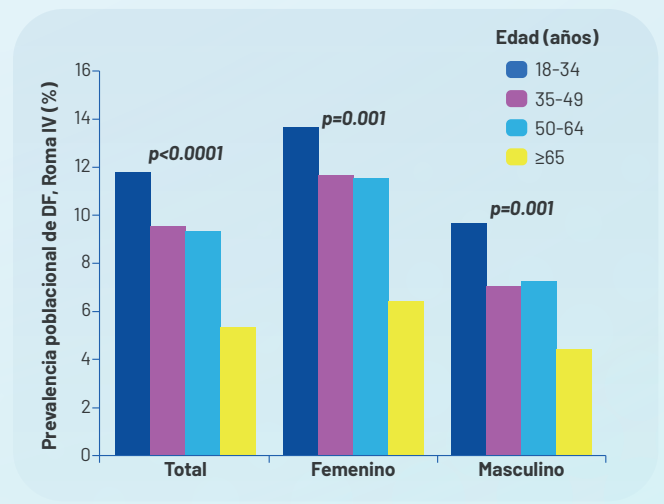


Figura 9. Prevalencia de DF Roma IV, según grupo de edad y sexo.¹⁶
PDS: síndrome de malestar posprandial (por sus siglas en inglés).
Adaptado de: Aziz I et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(4):252-262.¹⁶

Un gran estudio poblacional realizado en México, que incluyó a más de 3 000 sujetos en población abierta de ocho regiones del país, informó que la prevalencia de dispepsia no investigada fue del 12%.¹⁷

Debido a que, por el momento, los criterios requieren realizar una endoscopia para establecer el diagnóstico de DF, no se cuenta con estudios que permitan conocer su prevalencia de forma más precisa.¹⁷

6. DYSTALIS® Y SUS COMPONENTES

Dystalis® es el nombre comercial del compuesto DA-9701, un tratamiento nuevo e innovador para la DF desarrollado por Dong-A Pharmaceutical en Corea del Sur y aprobado por la Korea Food and Drug Administration (KFDA) en mayo de 2011.¹⁸

Está formulado como un extracto de etanol al 50%, que contiene:¹⁸

- Tubérculo de *Corydalis* (Figura 10).
- Semillas de *Pharbitis*.



Figura 10. Planta y tubérculo de *Corydalis yanhusuo*¹⁹
Adaptado de: Chen Z et al. *Pharm Biol* 2020;58(1):561-573.¹⁹

Cada tableta contiene:¹⁹

- Extracto fluido de *Corydalis yanhusuo*
- *Ipomoea nil* solvente de extracción etanol al 50% (5:1:8) - 30 mg.

• El extracto fluido está compuesto por:

- Planta molida del tubérculo seco de *Corydalis yanhusuo* - 240 mg (equivalente a 0.156 - 0.468 mg de coridalina).
- Semillas secas molidas de *Ipomoea nil* (*Pharbitis*) - 48 mg (equivalente a 0.111 - 0.333 mg de ácido clorogénico).

7. FISIOPATOLOGÍA DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

A pesar de la amplia investigación y debido a la naturaleza multifactorial y heterogénea de los síntomas en la DF, su fisiopatología es incierta. La generación de síntomas es parte de una compleja relación entre la región gastroduodenal del intestino y el cerebro, desencadenada por factores como la alimentación, el estrés y las comorbilidades psicosociales.¹⁴

Existen tres mecanismos básicos relacionados con la disfunción sensorial y motora gastrointestinal:¹⁴

- Vaciamiento gástrico retardado.
- Alteraciones en la acomodación gástrica.
- Hipersensibilidad visceral.

La dispepsia se consideró históricamente como un trastorno de la fisiología gástrica, incluyendo la tasa de vaciado gástrico y acomodación. Existe un retraso en el vaciamiento gástrico, con una incidencia de hasta el 50% entre los pacientes con DF, y el vaciamiento gástrico total para los sólidos es 1.5 veces más lento que en los sujetos sanos.³

El 90% de la 5-HT total del cuerpo humano se encuentra en las EEC del intestino. El movimiento intestinal se regula a través de los receptores de 5-HT, incluidos los receptores 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ y 5-HT₇.³

La acomodación gástrica es la relajación del fondo del estómago en respuesta a la ingestión de alimento mediado por un reflejo vasovagal y se considera un mecanismo importante de la fisiología gástrica, ya que disminuye el tono y aumenta la complianza del estómago en respuesta a una comida. Esto permite el aumento del volumen gástrico proximal, sin que se incremente la presión de manera correspondiente.^{3,21}

En el 40% de los pacientes con DF, se observa una alteración de la acomodación gástrica, lo que se manifiesta en forma de saciedad temprana.³

La presencia de hipersensibilidad gástrica o disfunción en el eje intestino-cerebro sugiere una alteración en la conexión entre la fisiología del estómago y la psicología en los pacientes

con DF. Se ha observado que quienes padecen un trastorno digestivo funcional presentan mayor sensibilidad a la distensión gástrica, lo que puede manifestarse a través de síntomas como dolor epigástrico posprandial, eructos y pérdida de peso. De hecho, se ha reportado que aproximadamente el 34% de los pacientes con DF tienen un umbral bajo para sentir molestias y dolor durante la distensión del estómago proximal.³

Los analgésicos viscerales, incluidos los antagonistas del receptor 5-HT₃, reducen la hipersensibilidad visceral y alivian los síntomas, sin embargo, muchos provocan estreñimiento y colitis isquémica.³

En la Figura 11 se muestra la fisiopatología de la DF.

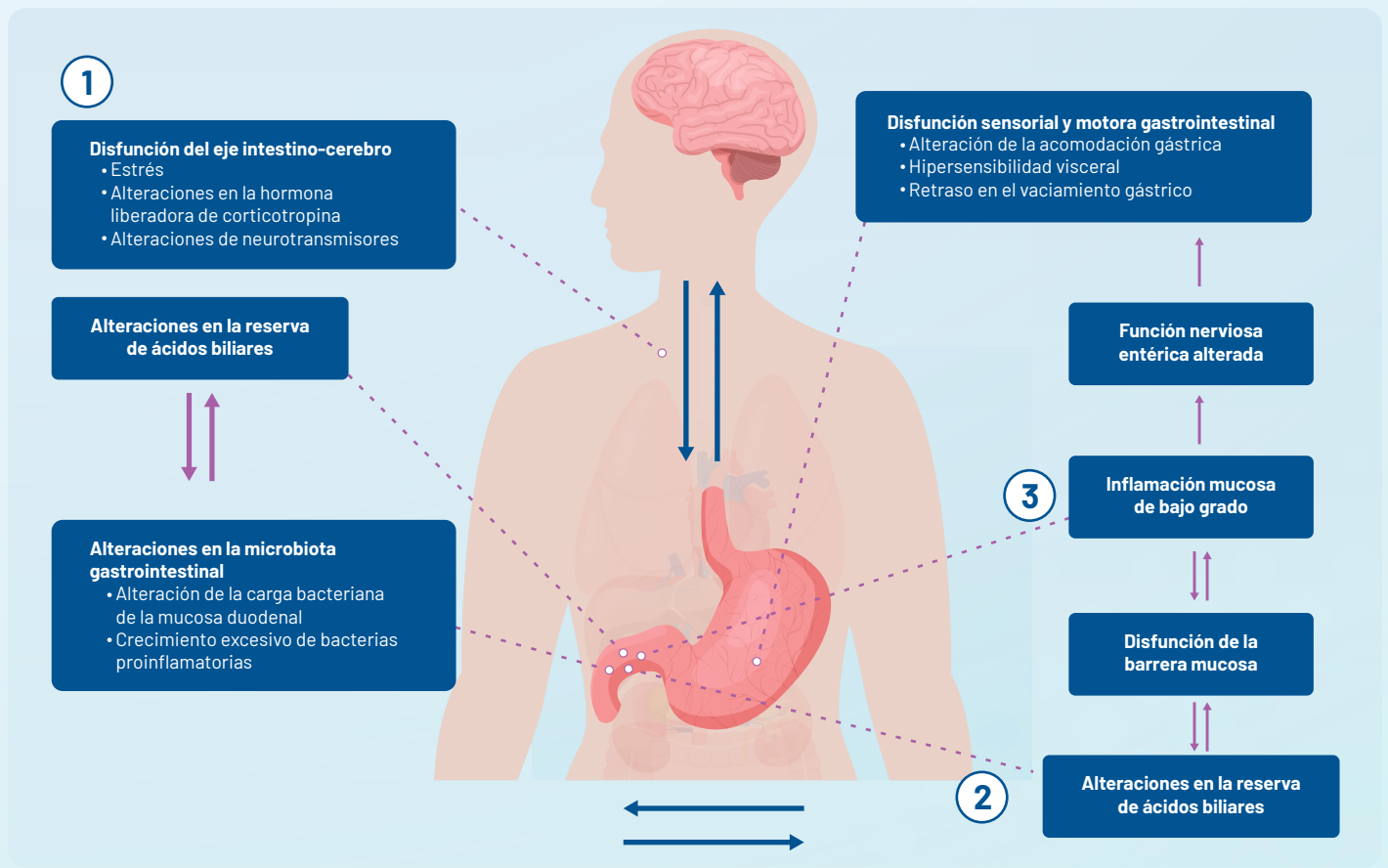


Figura 11. Fisiopatología de la DF.¹⁴
Adaptado de: Ford AC et al. *Lancet* 2020;396(10263):1689-1702.¹⁴

8. MECANISMO DE ACCIÓN DE DYSTALIS®

- Agonista de receptores 5-HT1, lo que reduce la hipersensibilidad visceral, alivia el dolor y mejora la acomodación gástrica.¹⁸
- Agonista 5-HT4 y antagonista D2, con actividad procinética que aumenta el vaciamiento gástrico.¹⁸

Tabla 1. Mecanismo de acción sobre diferentes receptores y funciones viscerales de **Dystalis**®¹⁸

Factores fisiopatológicos de la DF	Actividad de sobre los receptores	Mecanismo de acción sobre la DF	Síntomas que alivia
Hipersensibilidad visceral	Agonista 5-HT1	Analgésico visceral	Dolor abdominal
Alteraciones en la acomodación gástrica	Agonista 5-HT1	Relajante del fondo gástrico	Sensación de plenitud y saciedad temprana durante una comida
Vaciamiento gástrico retardado	Agonista 5-HT4 Antagonista D2	Procinético	Náuseas

Adaptado de: Kwon YS et al. *Biomol Ther*(Seoul) 2013;21(3):181-189.¹⁸

En la actualidad, no hay un solo medicamento que sea eficaz en el alivio de todos los síntomas de la DF con la seguridad requerida. Por ello, es esencial utilizar una combinación de fármacos para abordar todos los síntomas del paciente.³

Las investigaciones señalan que un agente capaz de modular múltiples mecanismos, puede ser mejor que un fármaco selectivo para un solo factor fisiopatológico de la dispepsia y es necesaria una solución que actúe en varios niveles al mismo tiempo.³

Las soluciones herbolarias contienen varios componentes con la capacidad de influir en múltiples mecanismos relacionados con la DF, lo cual mejora su eficacia en comparación con los fármacos actuales que se enfocan en una sola vía.³

El tubérculo de *corydalis* es la raíz de *Corydalis yanhusuo*:³

- Controla la secreción del estómago y previene las úlceras gástricas y duodenales.
- **Posee efecto antiespasmódico y analgésico** para el dolor abdominal debido a sus propiedades sedantes y tranquilizantes.
- **Tiene actividad antiinflamatoria.**

Las semillas de *pharbitis* se extraen de la planta *Ipomoea nil*:³

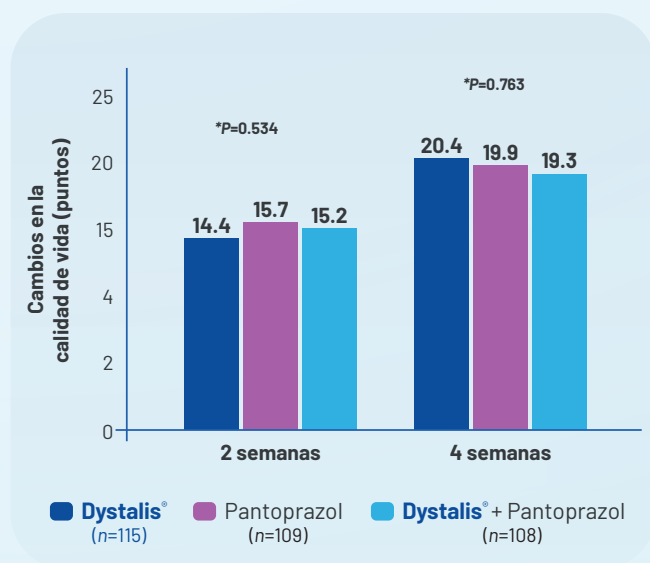
- Se utilizan para el tratamiento del dolor abdominal y como un fuerte purgante en la medicina china.
- **Mejoran el peristaltismo intestinal.**

Dystalis® actúa sobre múltiples mecanismos fisiopatológicos de la DF.^{3,18}

9. DYSTALIS® EN EL MANEJO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

Evidencias sobre el alivio de los síntomas y la mejora en la calidad de vida²

- Estudio de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego, en 389 pacientes diagnosticados con DF según su distribución en tres grupos: **Dystalis**® 30 mg/3 veces al día (n=131), pantoprazol 40 mg (n=131) y **Dystalis**® 30 mg/3 veces al día + pantoprazol 40 mg (n=127).
- **Dystalis**® mejora la calidad de vida a las 2 y 4 semanas, de manera similar a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y a la combinación de ambos (Figura 12).



*p>0.05, no hay diferencias entre los grupos de tratamiento.

Figura 12. Mejora la calidad de vida relacionada con la dispepsia tras 2 y 4 semanas de administración del fármaco.²

Adaptado de: Jung HK et al. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22(2):254-263.²

Estudios comparativos de eficacia

Versus itoprida¹

- Estudio clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con asignación oculta.
- Compara la seguridad y eficacia de **Dystalis**® con hidrocloreuro de itoprida.
- Se incluyeron 464 pacientes ≥20 años con DF que recibieron **Dystalis**® 30 mg/día o itoprida 50 mg/3 veces al día, con un placebo de forma y apariencia similar, durante 4 semanas.
- Se evaluaron los síntomas en los periodos de observación inicial (2 semanas) y tratamiento (4 semanas).
- **Dystalis**® mejora de forma significativa los síntomas en pacientes con DF y ha demostrado tener la misma eficacia que itoprida (Figura 13).

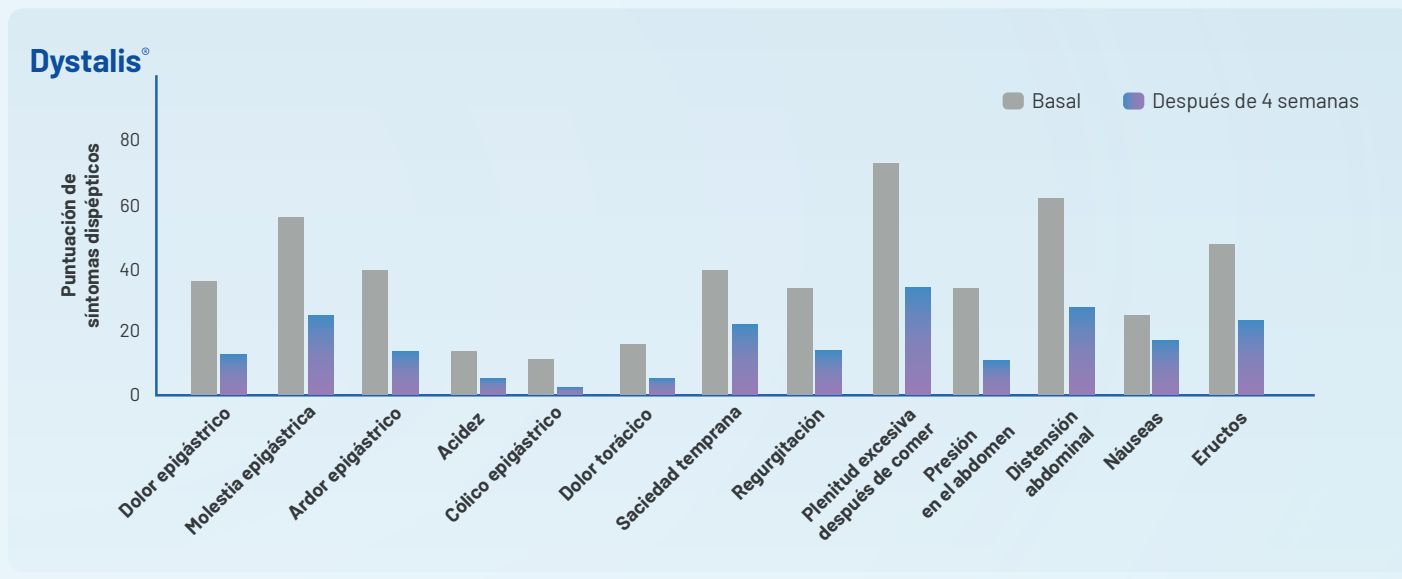


Figura 13. Mejoría de los síntomas en pacientes con DF tratados con Dystalis¹.
Adaptado de: Choi MG et al. J Neurogastroenterol Motil 2015;2(3):414-422.¹

Dystalis[®] actúa sobre múltiples mecanismos fisiopatológicos en la DF, a diferencia de itoprida, cuyos efectos se basan en la acción procinética:¹

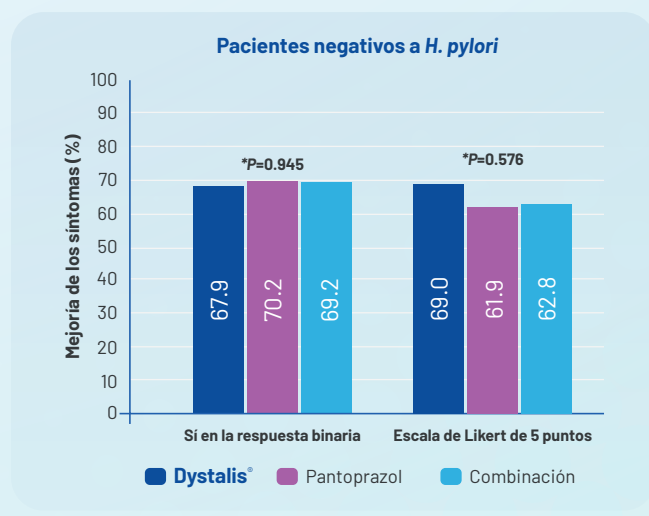
- Alivia los síntomas de la DF.
- Mejora la calidad de vida del paciente.
- Muestra que no es inferior en cuanto a eficacia respecto a itoprida.

Versus pantoprazol²

Estudio aleatorio, doble ciego, de no inferioridad.

- Incluyó a 389 pacientes con DF.
- Se distribuyó a los pacientes en 3 grupos:
 - **Dystalis**[®] 30 mg/3 veces al día ($n=131$).
 - Pantoprazol 40 mg/1 vez al día ($n=131$).
 - **Dystalis**[®] 30 mg/3 veces al día + pantoprazol 40 mg/1 vez al día ($n=127$).
- Se evaluaron los efectos del tratamiento a las 4 semanas utilizando una escala de Likert de 5 puntos (sin síntomas, mejoría marcada, mejoría moderada, mejoría ligera, no mejoría o empeoramiento) y una respuesta binaria (sí/no).

- El éxito del tratamiento se definió como una respuesta positiva (sí) en la encuesta de resultado binario o "sin síntomas, o mejoría marcada de los síntomas, o mejoría moderada" en la escala de Likert de 5 puntos.
- Los porcentajes de mejoría de la puntuación de dolor epigástrico y plenitud excesiva después de comer fueron similares en el grupo de **Dystalis**[®] y en el de pantoprazol (Figura 14).



* $p>0.05$, no hay diferencias entre los grupos de tratamiento.

Figura 14. Mejoría de los síntomas en pacientes con DF negativos a HP.²
Adaptado de: Jung HK et al. J Neurogastroenterol Motil 2016;22(2):254-263.²

Dystalis® mejora los síntomas de la DF de manera similar al pantoprazol:²

- **Dystalis**® alivia de forma significativa los síntomas de la DF durante 4 semanas.
- Mejora la calidad de vida del paciente.
- La eficacia de **Dystalis**® fue comparable a pantoprazol, excepto en el grupo positivo a HP.
- No hay evidencias para combinar ambos medicamentos.

Pacientes con enfermedad de Parkinson²²

- Estudio fase 4, multicéntrico, doble ciego, con distribución aleatoria, controlado con placebo, realizado en un total de 144 pacientes con Enfermedad de Parkinson con trastornos gastrointestinales basado en criterios predefinidos.
- Los pacientes con enfermedad de Parkinson que usaron **Dystalis**® mejoraron los síntomas gastrointestinales y su calidad de vida, sin agravar el parkinsonismo (Figura 15).

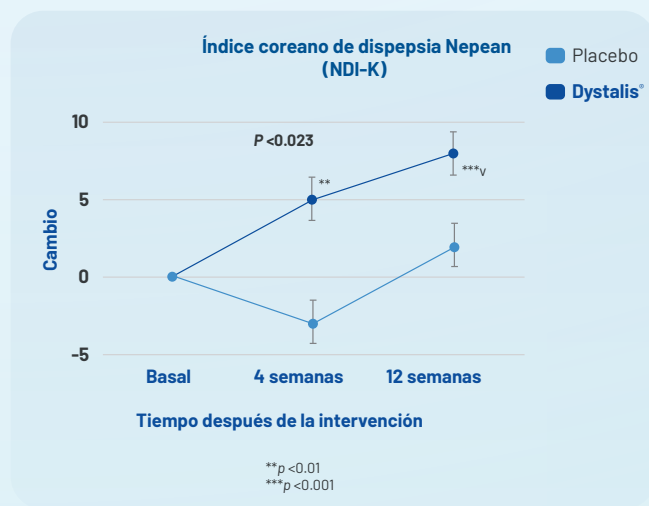


Figura 15. Síntomas gastrointestinales y cambios en la calidad de vida después de la intervención.²²

La eficacia de **Dystalis**® se ha demostrado en las puntuaciones de NDI-K QoL en 4 semanas en comparación con el placebo (P ajustado = 0.023 mediante un análisis de modelo lineal de efectos mixtos). Los cambios en el tiempo a las 4 y 12 semanas en el NDI-K QoL fueron significativos en el grupo **Dystalis**®. Los asteriscos designan cambios temporales estadísticamente significativos en las puntuaciones de cada grupo: ** <math>p < 0.01</math>, *** <math>p < 0.001</math>.

NDI-K: The Nepean Dypepsia Index-versión coreana; QoL: calidad de vida.
Adaptado de: Choi JH et al. *Mov Disord* 2020;35(11):1966-1976.²²

10. PERFIL DE SEGURIDAD

Comparación con procinéticos¹

- En el estudio comparativo de eficacia y seguridad de **Dystalis**® frente a itoprida, la incidencia de eventos adversos fue del 8.7% en el grupo **Dystalis**® y 7.8% en el de itoprida. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 16).
- **Dystalis**® fue bien tolerado y no mostró eventos adversos graves. Los que se reportaron con mayor frecuencia en ambos grupos fueron: estreñimiento, cefalea, diarrea y aumento de los niveles de prolactina.

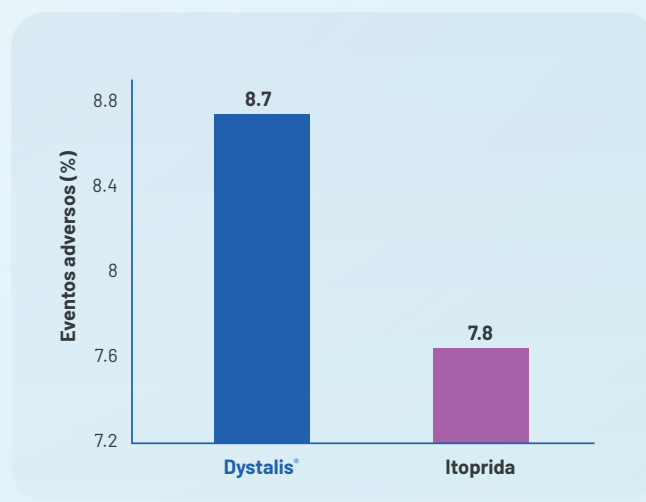


Figura 16. Frecuencia de eventos adversos.¹

Adaptado de: Choi MG et al. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21(3):414-422.¹

Riesgo de hiperprolactinemia

Estudio experimental realizado en ratas en el que se utilizaron dosis crecientes de **Dystalis**® e itoprida durante 26 semanas.

- La capacidad de **Dystalis**® para aumentar la prolactina fue 70 veces menor que la de itoprida (Figura 17).¹⁸

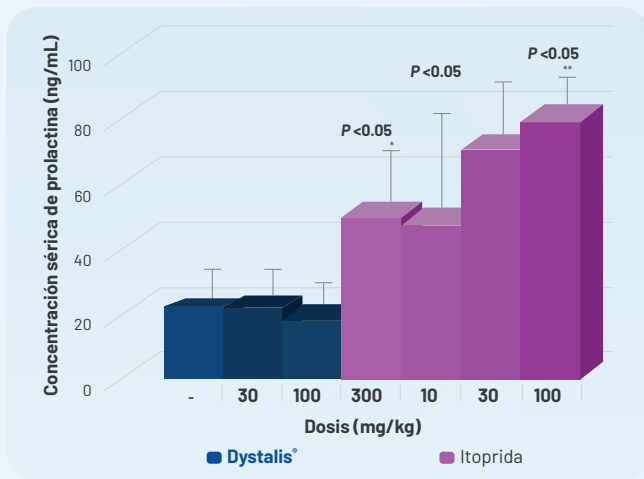


Figura 17. Efecto comparativo de elevación de prolactina en sangre de Dystalis® vs. itoprida.¹⁸
Adaptado de: Kwon YS et al. *Biomol Ther (Seoul)* 2013;21(3):181-189.¹⁸

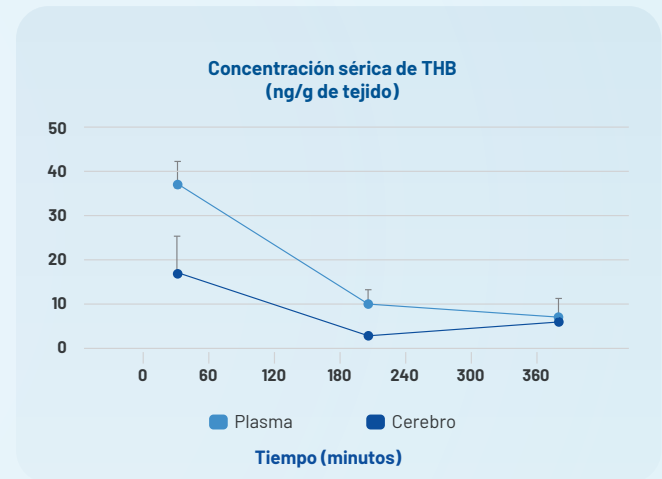


Figura 19. Media de la concentración plasmática y cerebral. Perfiles de tiempo de THB.²³
THB: tetrahydroberberina, componente que antagoniza los receptores D2.
Adaptado de: Jung JW et al. *Biol Pharm Bull* 2015;38(2):285-291.²³

Efectos sobre receptores D2 centrales y penetración de la barrera hematoencefálica²³

- Penetra poco la barrera hematoencefálica, por lo que no provoca efectos adversos por actividad en los receptores D2 del SNC.
- La tetrahidropalmatina (THP) y la tetrahydroberberina (THB) son componentes de Dystalis®. Se evaluó la distribución de THP y THB al cerebro tras la administración de DA-9701, observándose una baja penetración a través de la barrera hematoencefálica, por tanto, tiene menos potencial de efectos adversos relacionados con la actividad en los receptores dopaminérgicos D2.

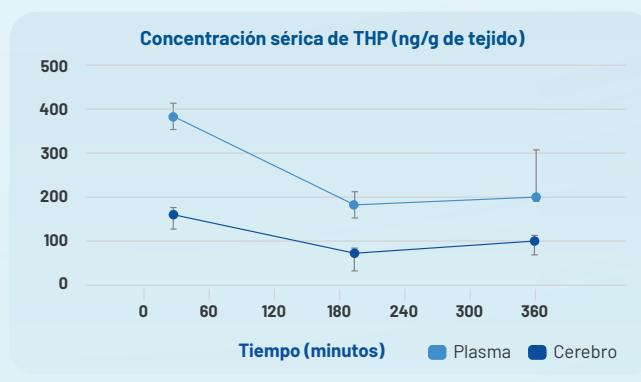


Figura 18. Media de la concentración plasmática y cerebral. Perfiles de tiempo de THP.²³
THP: tetrahidropalmatina, después de la administración oral.
Adaptado de: Jung JW et al. *Biol Pharm Bull* 2015;38(2):285-291.²³

11. POSOLOGÍA

Tomar 1 tableta antes de cada alimento, 3 veces al día, durante 4 semanas.²⁰

12. BENEFICIOS

- Dystalis® es la combinación de Corydalis y Pharbitis para el manejo de la DF.²⁰
- Actúa como analgésico visceral y relajante del fondo gástrico por agonismo 5-HT₁, así como procinético por agonismo 5-HT₄ y antagonismo D₂.¹⁸
- Mejora los síntomas de manera similar a itoprida y pantoprazol.^{1,2}
- Eleva la calidad de vida de los pacientes.^{1,2,22}
- Es seguro, no produce efectos adversos por bloqueo D₂ en el SNC.²³
- Eleva menos los niveles de prolactina en comparación con itoprida.¹⁸
- Se administra 1 tableta antes de cada alimento, 3 veces al día, durante 4 semanas.²⁰

13. ESTUDIOS

Tabla 2. Resumen de estudios **Dystalis**^{®1,22-23}

Autor	Diseño	Resultados
Min YW, 2015 ²¹	Aleatorio, Dystalis [®] o placebo, 40 voluntarios sanos	<ul style="list-style-type: none"> •Mejoría del vaciamiento gástrico sin afectar la acomodación
Choi MG, 2015 ¹	Multicéntrico, aleatorio, controlado, doble ciego, de no inferioridad, 464 pacientes con DF (ROMA II) Dystalis [®] e itoprida	<ul style="list-style-type: none"> •Alivia los síntomas de la DF •Mejora la calidad de vida •Eficacia no inferior a la itoprida, pero su perfil de seguridad sí es comparable con el de este procinético
Jung HK, 2016 ²³	Aleatorio, controlado, doble ciego, de no inferioridad, 389 pacientes con DF (ROMA III) Dystalis [®] , pantoprazol y la combinación	<ul style="list-style-type: none"> •Alivia de forma significativa los síntomas de la DF •Mejora la calidad de vida •Eficacia comparable a pantoprazol, excepto en el grupo <i>H. pylori</i> positivo •Ambos demuestran una seguridad comparable
Choi JH, 2020 ²²	Multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, 144 pacientes con enfermedad de Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría de los síntomas gastrointestinales y la calidad de vida, sin agravar el parkinsonismo

14. REFERENCIAS

1. Choi MG, Rhee PL, Park H et al. Randomized, controlled, multi-center trial: Comparing the safety and efficacy of DA-9701 and itopride hydrochloride in patients with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21(3):414-442.
2. Jung HK, Lee KJ, Choi MG et al. Efficacy of DA-9701 (Motilitone) in functional dyspepsia compared to pantoprazole: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22(2):254-263.
3. Jin M, Son M. DA-9701 (Motilitone): A multi-targeting botanical drug for the treatment of functional dyspepsia. *Int J Mol Sci* 2018;19(12):4035.
4. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The microbiota-gut-brain axis: From motility to mood. *Gastroenterology* 2021;160(5):1486-1501.
5. Lacy BE, Cangemi DJ, Spiegel BR. Virtual reality: A new treatment paradigm for disorders of gut-brain interaction? *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2023;19(2):86-94.
6. Layunta E, Buey B, Mesonero JE et al. Crosstalk between intestinal serotonergic system and pattern recognition receptors on the microbiota-gut-brain axis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:748254.
7. Stanghellini V. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Beyond Rome IV. *Dig Dis* 2017;35 (Supl 1):14-17.
8. De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol* 2018;31(6):639-648.
9. Bouchoucha M, Deutsch D, Uong P et al. Characteristics of patients with overlap functional gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(8):2171-2179.
10. Harer KN, Hasler WL. Functional dyspepsia: A review of the symptoms, evaluation, and treatment options. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2020;16(2):66-74.
11. Vakil N, Halling K, Ohlsson L et al. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):767-774.
12. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):783-788.
13. Parkman HP, Yates K, Hasler WL et al. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity. *Gastroenterology* 2011;140(1):101-115.
14. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF et al. Functional dyspepsia. *Lancet* 2020;396(10263):1689-1702.
15. Walker MM, Potter MD, Talley NJ. Tangible pathologies in functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019;40-41:101650.
16. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: A cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(4):252-262.
17. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M et al. Consenso mexicano sobre la dispepsia. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82(4):309-327.
18. Kwon YS, Son M. DA-9701: A new multi-acting drug for the treatment of functional dyspepsia. *Biomol Ther (Seoul)* 2013;21(3):181-189.

19. Chen Z, Ye SY, Zhu RG. The extraordinary transformation of traditional Chinese medicine: Processing with liquid excipients. *Pharm Biol* 2020;58(1):561-573.
20. Información para prescribir amplia. Dystalis® (*Corydalis yanhusuo* [*corydalis*], *Ipomoea nil* [*pharbitis*]). SSA IV. México. 2022.
21. Min YW, Min BH, Kim S *et al.* Effect of DA-9701 on gastric motor function assessed by magnetic resonance imaging in healthy volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2015;10(9):e0138927.
22. Choi JH, Lee JY, Cho JW *et al.* Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of DA-9701 in Parkinson's disease: PASS-GI study. *Mov Disord* 2020;35(11):1966-1976.
23. Jung JW, Kwon YS, Jeong JS *et al.* Pharmacokinetics and brain distribution of tetrahydropalmatine and tetrahydroberberine after oral administration of DA-9701, a new botanical gastroprokinetic agent, in rats. *Biol Pharm Bull* 2015;38(2):285-291.



Material de uso exclusivo del profesional de la salud
Aviso de publicidad: 2315112002C03014
Código: DYS-08-2023-1688
Registro Sanitario: 005P2022 SSA IV



DYSTALIS

Corydalis, Pharbitis

Efectivo por naturaleza
en dispepsia funcional^{1,2}



eurofarma

tu vida mueve la nuestra