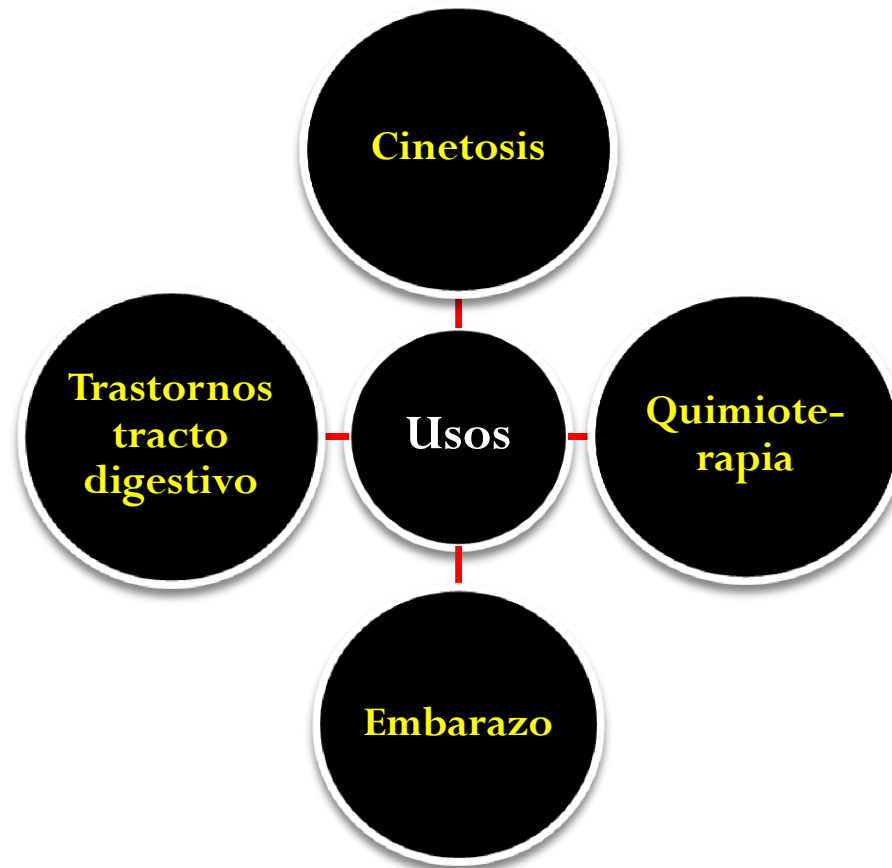


FARMACOLOGÍA DEL VÓMITO Y REGULACIÓN DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

FARMACOLOGÍA DEL VÓMITO

Principios generales

- Aunque el vómito puede constituir una reacción útil del organismo para eliminar tóxicos ingeridos por vía oral, empleamos fármacos antieméticos para:



- El vómito es un vaciamiento del estomago en sentido inverso.

Secuencia del vómito

- Inspiración profunda*
- Cierre de la glotis y del píloro*
- Relajación del cardias y el esófago*
- Aumento presión abdominal y torácica a través de la actividad de los músculos respiratorios*
- Expulsión el contenido es impulsado hacia la boca.*

Émesis

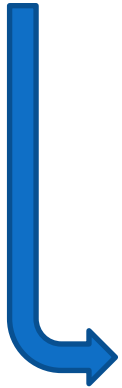
Proceso complejo de naturaleza refleja, controlado por un núcleo integrador situado en la formación reticular del bulbo raquídeo: centro medular del vómito (CMV), en el que intervienen de manera coordinada tres componentes.

- Músculos respiratorios** → Provocan cambios de la presión abdominal y torácica esenciales para la expulsión del contenido gastrointestinal.
- Actividad de la función motora del tracto GI** → Se modifica radicalmente (tono y peristaltismo).
- Actividad vegetativa** → Secreción salival, palidez, sudoración, disminución de la presión sanguínea, taquicardia y respiración irregular que suelen acompañar a la náusea que precede al vómito.

Estímulos que activan el CMV

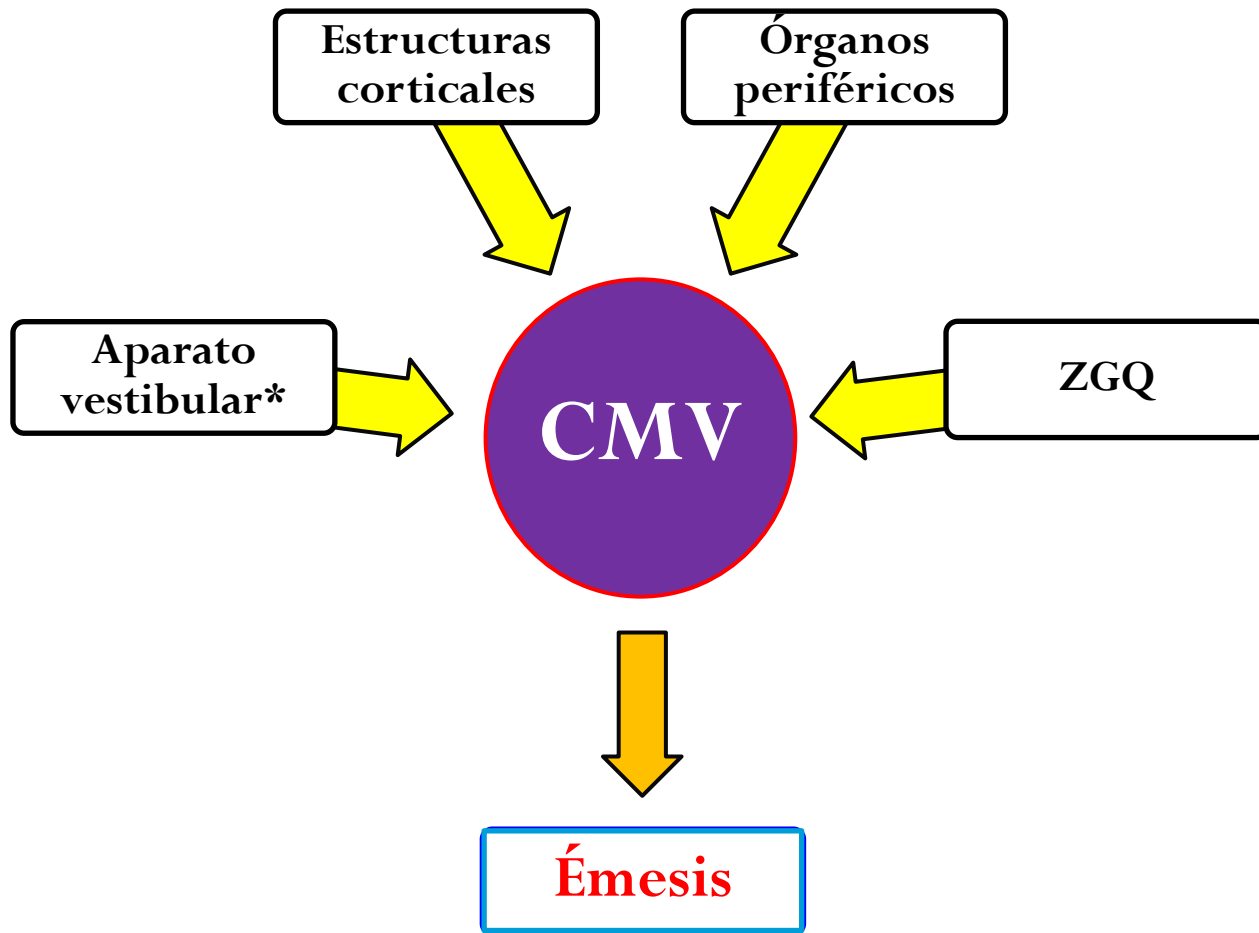
- Estímulos procedentes del corazón y otras vísceras (distensión o daño del útero, de la pelvis renal o de la vejiga, lesiones en los testículos).*
- Estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales en las mucosas del tubo digestivo superior (boca, laringe, esófago, estómago y duodeno).*
- Alteraciones del aparato vestibular (cinetosis).*
- Aumento de la presión intracraneal.*
- Olores nauseabundos, visiones o sabores repugnantes.*
- Factores emocionales o vivencias de tipo psíquico que actúan a través de centros superiores del SNC.*
- Dolores de gran intensidad como las migrañas.*
- Factores endocrinos (vómitos del embarazo).*

Tanta variedad de estímulos → Fisiopatología de la émesis compleja, con distintas vías aferentes y neuroreceptores implicados que convergen en una vía final común, lo que explica el por qué se utilizan diferentes clases de fármacos en su tratamiento.



El **CMV** integra los diversos estímulos y coordina el reflejo del vómito (movimientos interrelacionados de los músculos lisos GI más importantes y de la musculatura estriada).

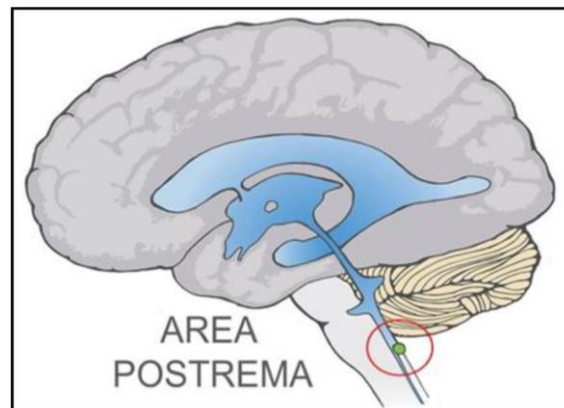
Procedencia de los estímulos eméticos



* Aparato vestibular forma parte del oído interno y del cerebro, la función que desempeña está relacionada con el equilibrio y la postura o control espacial.

Zona “gatillo” quimiorreceptora (ZGQ)

- Grupo de neuronas localizadas en la base del cerebro, muy cerca del CMV, en el área postrema* del bulbo raquídeo y funcionalmente fuera de la BHE.
- Accesible a estímulos emetógenos provenientes de la circulación sanguínea



** Pequeña protuberancia ubicada en el límite anteroposterior del cuarto ventrículo.*

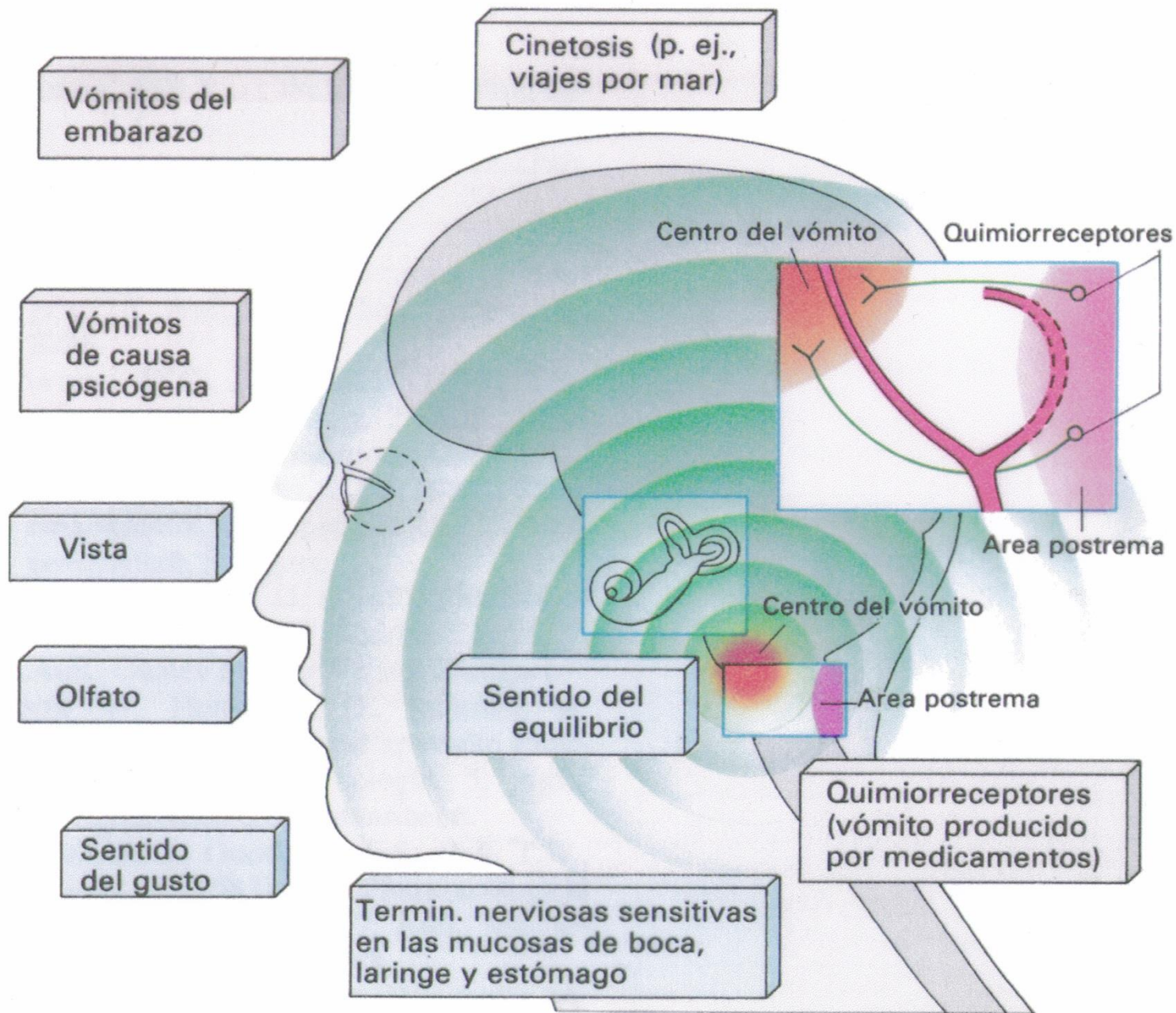
Estimulación del ZGQ

Sustancias exógenas

- Inducen el vómito mediante la estimulación de la ZGQ → Apomorfina, morfina, glucósidos cardíacos, salicilatos, teofilina, diversos neuropéptidos, toxinas, antineoplásicos, etc.

Alteraciones del medio interno

- Radiaciones, infecciones, enfermedades, hipoxia, uremia, acidosis provocan en tracto GI liberación de $5HT_3$ y otras sustancias emetógenas, que acceden a través de la circulación a la ZGQ, información que es transmitida posteriormente al CMV.



Fármacos emetizantes

- Cuando se ha ingerido alguna sustancia tóxica, puede ser necesario estimular el vómito.
- Nunca realizar si el paciente está inconsciente o si el compuesto ingerido es corrosivo. Tampoco usar en embarazadas. Principal utilidad en pediatría.
- Apenas se utilizan en las emergencias hospitalarias, se prefiere el lavado gástrico.

Personas anoréxicas y bulímicas con frecuencia consumen eméticos y purgantes

Ipecacuana

- La raíz y rizoma de *Cephaelis*, comúnmente empleada con esta finalidad. Actúa de forma local en el estómago y su acción se debe a dos alcaloides: la emetina y la cefaelina.
- Escasamente tóxico es administrado en jarabe preferentemente en niños. La emetina también se ha empleado en el tratamiento de la amebiasis.

Apomorfina

- Alcaloide derivado de la morfina, con menores propiedades analgésicas.
- Activador específico de los receptores dopaminérgicos (D_2) que estimula la ZGQ del área postrema y provoca el vómito en pocos minutos.
- Produce otros efectos depresores centrales (Antagonizables con naloxona). Hay tolerancia a su acción emetizante. Se emplea por vía sc.
- Otro indicación → Disfunción eréctil, vía sublingual, bajas dosis.



Fármacos antieméticos

- Importantes en la quimioterapia anticancerígena para combatir los vómitos y náuseas producidos por los citostáticos.
- La identificación de las diferentes vías implicadas en el vómito ha establecido los fundamentos para el empleo de distintos grupos de fármacos en el tratamiento y prevención del vómito (antieméticos).

Neurorreceptores

Serotonina (5-HT₃)

Dopamina (D₂)

Acetilcolina (M)

Histamina (H₁)

Fármacos empleados en el tratamiento y prevención del vómito

Antagonistas de la acetilcolina (M)

Antagonistas de la histamina (H₁)

Antagonistas de la dopamina (D₂)

Antagonistas de serotonina (5-HT₃)

Antimuscarínicos

- Bloquean todos los subtipos de receptores muscarínicos, tanto periféricos como centrales (atraviesan la BHE).

- ❑ *Bloquean la neurotransmisión aferente en los núcleos vestibulares (que recogen los impulsos procedentes del laberinto).*
- ❑ *Interfieren con los procesos de integración de impulsos aferentes en el núcleo del tracto solitario.*

- Uso → Profilaxis y tratamiento de la cinetosis, aunque en la actualidad, están en desuso. El más empleado es la escopolamina.
- Efectos adversos → Sedación, visión borrosa, retención urinaria, xerostomía.

Antihistamínicos H₁

- Menos potentes pero con menos efectos adversos que la escopolamina.
- Bloquean los receptores H₁ impidiendo:
 - ❑ La propagación de los impulsos aferentes a nivel de los núcleos vestibulares → Eficaces en la prevención de los vómitos y nauseas asociados a la cinetosis (**principal indicación**).
 - ❑ Bloquean las aferencias viscerales que llegan al tracto solitario, por lo que pueden emplearse:
 - Vómitos producidos por sustancias que actúan localmente en el estómago
 - Hiperémesis gravídica.

- Suelen tener asociado un importante el efecto anticolinérgico → Los nuevos anti-H₁, sin efectos anticolinérgicos significativos, no presentan un efecto antiemético clínicamente útil.
- Efecto anticolinérgico + sedante → los hace muy útiles como:

- Antieméticos

- Antivertiginosos frente a los estímulos procedentes de las células sensoriales del laberinto.

- Principales fármacos antiH₁: Difenhidramina, dimenhidrinato, doxilamina, meclozina, ciclizina, prometazina.

- Los fármacos antivertiginosos o supresores vestibulares, poseen la capacidad de amortiguar la actividad vestibular descompensada y, por tanto útiles contra el vértigo y otras reacciones vestibulares.
- Eficacia solo sintomática → Atemperan el desequilibrio originado por la disfunción vestibular.

Fármacos antivertiginosos

- ❑ Los que modifican la transmisión nerviosa en algún punto de la vía vestibular

Anti-H₁ / antimucarrínicos

- ❑ Fármacos que actúan por mecanismos complementarios o etiológicos

Vasodilatadores (cinarizina y flunarizina) o diuréticos (hidroclorotiazida), para reducir la presión del líquido intralaberíntico,

Mejoradores de la microcirculación (betahistina)

Antiinfecciosos

Corticosteroides (metilprednisona)

Ansiolíticos (diazepam)

Principales fármacos

- ❑ **Antivertiginosos:** *cinarizina* (Stugeron®), *flunarizina* (Sibelium®), *betahistina* (Serc®).
- ❑ **Vómitos matutinos del embarazo:** *doxilamina* (Carivan®) y *prometazina* (Frinova®).
- ❑ **Anticinetosicos:** *meclozina* (Chiclida®), *dimenhidrinato* (Biodramina®).

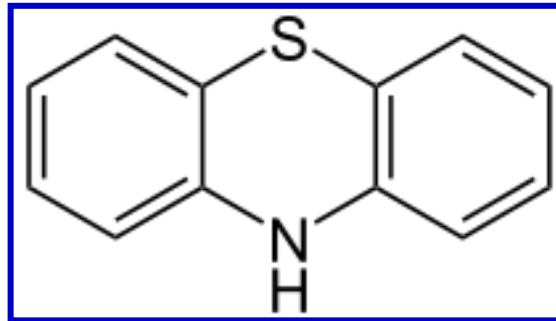
La **Biodramina** cafeína es una sal de difenhidramina con cafeína al objeto de paliar el importante efecto sedante de la difenhidramina.



Antagonistas de los receptores D₂

Fenotiazinas

- Neurolépticos que actúan directamente en la ZGQ, bloqueando los receptores D₂ y en grado variable otros receptores como los H₁ o los M → Mecanismo antiemético múltiple.



- De elección en la prevención de vómitos de intensidad baja o moderada asociados a uremia, o inducidos por radioterapia, quimioterapia, gastroenteritis viral y por analgésicos narcóticos.
- También en vómitos de origen vestibular por su efecto antimuscarínico y anti-H₁.

Antagonistas de la acetilcolina (M)

Antagonistas de la histamina (H₁)

Antagonistas de la dopamina (D₂)

Antagonistas de serotonina (5-HT₃)

- Clorpromazina (Largactil ®)
 - ❑ Vómitos por quimio y radioterapia, y en el hipo
 - ❑ Acción anti-D₂. La sedación frecuente que produce y su potencialidad de producir parkinsonismo* han limitado su uso.
- Tietilperazina (Torecan ®)
 - ❑ Escasos efectos extrapiramidales. Se emplea en vómitos y náuseas y en mareos de origen vertiginoso (enfermedad de Menière**, etc.) por su acción anti-H₁; y en hiperemesis gravídica.
- Sulpirida (Dogmatil ®)
 - ❑ En episodios y vómitos por vértigo

* *Acatisia, distonias, hiperprolactinemia...*

** *Afección oído interno de causa desconocida. Pérdida audición, acúfenos, vértigo, presión en el oído*

Butirofenonas (haloperidol y droperidol)

- Más potentes pero con más efectos adversos. Bloquean sólo los receptores D₂,
- Haloperidol: Buenos resultados en los vómitos causados por fármacos citotóxicos muy eméticos (p. ej. cisplatino).
- Droperidol: se usa en la anestesia para controlar los vómitos postoperatorios.

Ortopramidas (metoclopramida, clebopride, domperidona...).

- Antieméticos potentes por sus efectos antagonistas de la dopamina (D₂).
- También usados como procinéticos.
- Más adelante se describen ambas actividades.

Antagonistas de la acetilcolina (M)

Antagonistas de la histamina (H₁)

Antagonistas de la dopamina (D₂)

Antagonistas de serotonina (5-HT₃)

Antiserotoninérgicos

- Ondansetron (Yatrox®), tropisetron (Navoban®) y el granisetron (Kytril®).
- La presencia de receptores serotoninérgicos 5-HT₃ (S₃) en la ZGQ y la implicación de la serotonina en los vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica dio lugar al desarrollo en los años 80 de estos fármacos, con mayor efectividad y tolerancia que los derivados ortopramídicos.
- Son los más potentes y selectivos.

Los citostáticos inducen la liberación periférica de grandes cantidades de serotonina desde las células enterocromafines, las cuales estimulan receptores 5-HT₃ en las aferencias vagales del núcleo del tracto solitario y en la ZGQ.

- Bloquean los receptores centrales de la serotonina, en la ZGQ, y también los receptores periféricos, presentes a nivel visceral.
- Muy eficaces en la prevención de los vómitos inducidos por quimioterapia al bloquear los efectos de la serotonina liberada en respuesta a los fármacos antineoplásicos.

Otros antieméticos

Glucocorticoides (dexametasona y metilprednisona).

- A dosis altas.
- Habitualmente combinados con fenotiazinas o antiserotoninérgicos en los vómitos por antineoplásicos → Intensifican el efecto antiemético global y reducen algunos efectos adversos como la diarrea de la metoclopramida.
- Mecanismo de acción desconocido. La vitamina B₆ parece aumentar la eficacia antiemética.

Benzodiacepinas (lorazepan)

- Poco potentes como antieméticos, pero muy útiles como coadyuvantes en vómitos provocados por agentes antineoplásicos.

FÁRMACOS REGULADORES DE LA MOTILIDAD

- Son fármacos que afectan a la motilidad GI y resultan útiles en el control de algunas enfermedades. Estos fármacos se clasifican como:

A) PROCINÉTICOS

Ortopramidas

Agonistas muscarínicos

B) ANTICINÉTICOS

Espasmolíticos musculotrópos

Anticolinérgicos

Inhibidores discinesia esofágica

Procinéticos o estimulantes de la motilidad gastrointestinal

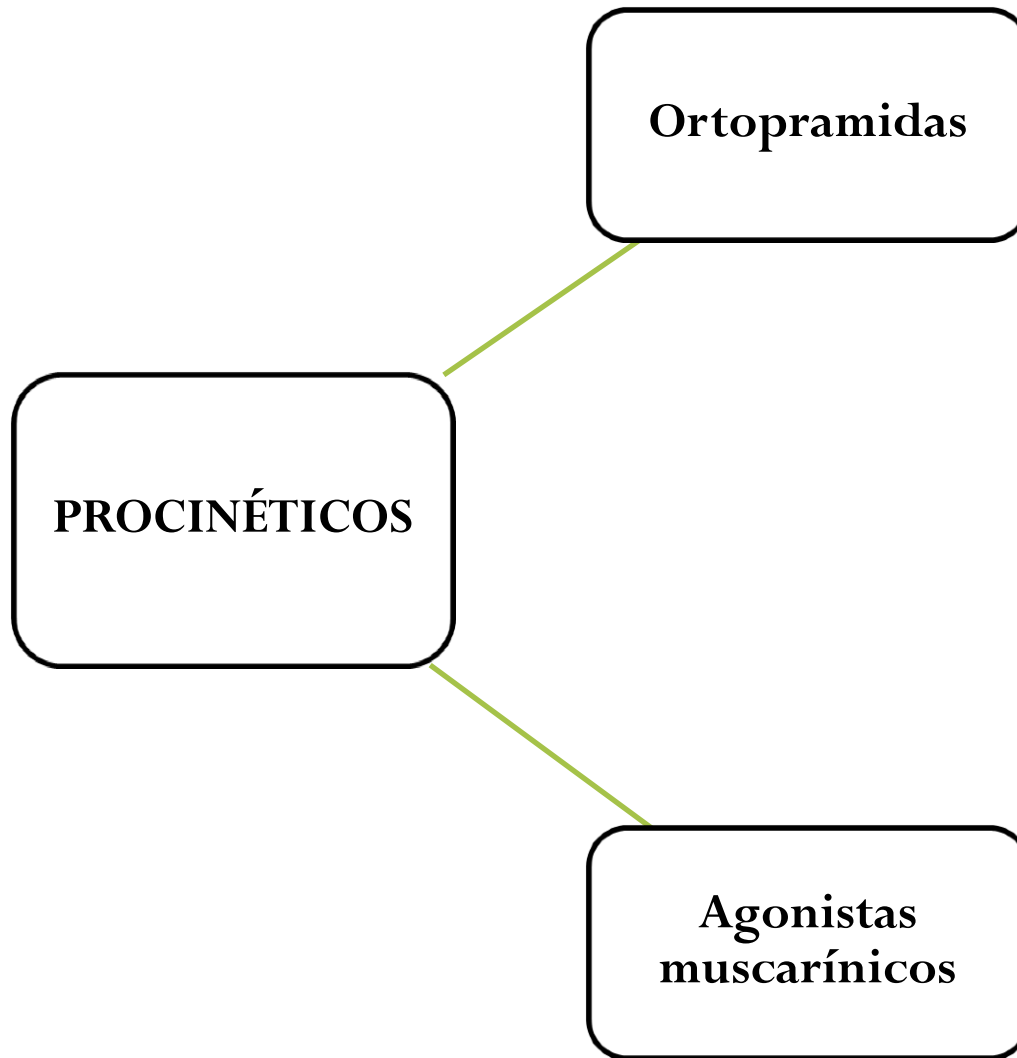
- Mejoran el tránsito del bolo alimenticio a través del tubo digestivo, aumentando la motilidad o mejorando la coordinación motora de los diversos segmentos del tubo digestivo.
- **Utilidad** → Síntomas digestivos de una gran variedad de trastornos de la motilidad

- ERGE
- Gastroparesia
- Estreñimiento asociado al SII
- Dispepsia flatulenta

- **Mecanismo acción procinética** → Complicado y no bien conocido aún.
- La serotonina tiene un efecto dual sobre la neurona motora en relación al receptor. Su acción sobre receptores 5-HT₄ favorece la liberación de la ACh en los plexos mientéricos con la producción de un importante efecto procinético. La estimulación del receptor 5-HT₃ produce inhibición de la liberación de ACh (Inhibición de la motilidad gástrica).

Mecanismos de acción procinética

- Activación de receptores 5-HT₄.
- Bloqueo de receptores 5-HT₃.
- El bloqueo de los receptores D₂.



Ortopramidas

- Acción procinética y algunas de ellas por sus efectos antagonistas D_2 en la “zona gatillo” quimiorreceptora → potente acción antiemética parecida a las fenotiazinas.

- Metoclopramida
- Cleboprida
- Cinitaprida
- Domperidona

Metoclopramida (Primperan®)

- Fue el 1^{er} fármaco de este grupo y por tanto el mas documentado y el patrón.
- Antagonista de la dopamina (D₂). Acciones tanto a nivel central como periférico.
- Activación de los receptores 5-HT₄ → Sensibilizan al músculo liso intestinal a los efectos de la Ach, facilitando su liberación)
- A dosis más elevadas, bloquea los receptores 5-HT₃.



- **Acción antiemética:** → Anti-D₂ en el SNC (ZGQ) + Aceleración del vaciamiento gástrico
- **Acción procinética:**

- Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y del tono y las contracciones del estomago.
- Relajación del esfínter pilórico y del tono muscular duodenal (distensión).
- Se crea una onda de presión gastroduodenal que facilita el vaciamiento gástrico y reduce el tiempo del tránsito gástrico.

Indicaciones

Antiemético

- Vómitos provocados por sustancias que activan la ZGQ: apomorfina, y otros agonistas dopaminérgicos, opiáceos, digitálicos, tuberculostáticos, antineoplásicos, etc.
- Vómitos por diagnóstico GI (radiológico, endoscópico o biópsico).
- Vómitos provocado por estímulos procedentes del aparato digestivo
- Vómitos embarazo y postoperatorios
- Postoperatorios

Procinético

- ERGE
- Gastroparesia
- Dispepsia flatulenta
- Estreñimiento asociado al SII..etc.

Efectos colaterales

- Relativamente frecuentes, sobretodo cuando se usan dosis altas durante lapsos prolongados

- Somnolencia
- Nerviosismo
- Reacciones extrapiramidales*
- Hiperprolactinemia con galactorrea, amenorrea o ginecomastia.

* *Movimiento involuntario de piernas, contracción de los músculos del cuello, gesticulación, tortícolis, crisis oculogiras, trismus....*

Cleboprida (Cleboril ®)

- Comparte muchas de las acciones de la metoclopramida, incluida la acción antidopaminérgica central, si bien es más potente que ésta.
- Aplicaciones terapéuticas similares.

Cinitaprida (Cidine®)

- Potente actividad 5-HT₄ y débil acción anti-D₂. No es antiemética.
- Eficacia en los trastornos de hipomotilidad gástrica (gastroparesia).
- Útil en ERGE

Domperidona (Motilum ®)

- Butirofenona → Relacionada con la familia de los neurolépticos (bloquea los receptores D₂), si bien ejerce efectos menos marcados sobre el SNC (penetra muy poco en el mismo) que la metoclopramida.
- Actúa en el área postrema (ZGQ) y presenta efecto antiemético, pero carece de actividad agonista 5-HT₄.
- Acción procinética moderada y sólo debida al antagonismo D₂.
- De elección en niños

Indicaciones

- Vómitos asociados al retardo en el vaciamiento del contenido gastroduodenal
- Vómitos por fármacos antiparkinsonianos.
- Como procinético débil.

Efectos adversos

- Escasos en general (sequedad de boca, cefalea, nerviosismo, sed, diarrea y picor).
- Hiperprolactinemia por su efecto anti-D2.
- No suele originar cuadros distónicos extrapiramidales, ni sedación.

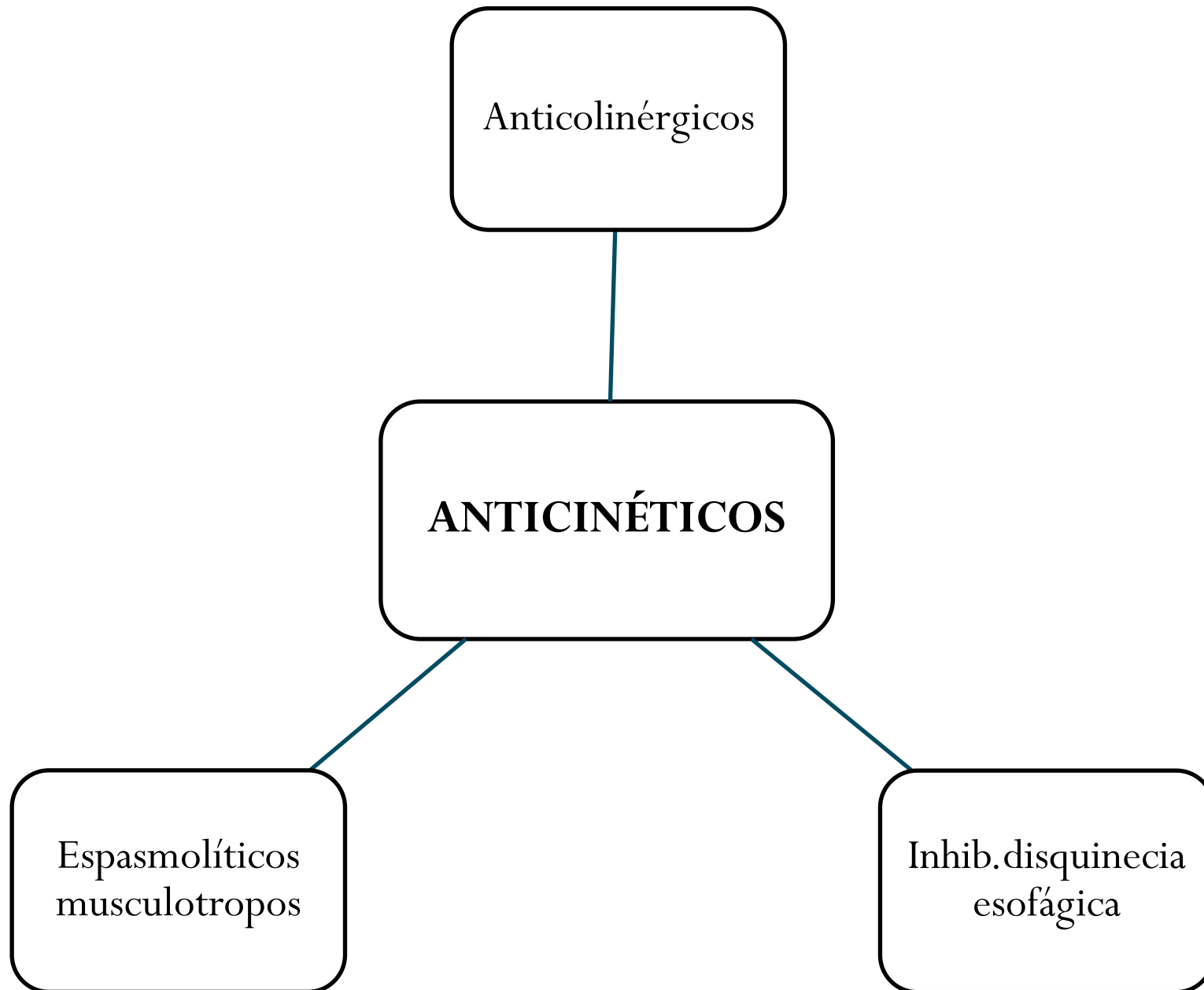
Agonistas muscarínicos

- Poco utilizados por sus importantes efectos sistémicos indeseables.
- Betanecol (Myo Hermes ®)

- Colinomimético de acción directa sobre los receptores muscarínicos
- Uso:** ERGE, al aumentar la presión de reposo del esfínter esofágico inferior e incrementar la amplitud y velocidad de las contracciones esofágicas, dando lugar a mejoría del aclaramiento esofágico.

- Neostigmina (Prostigmine ®)

- Amina cuaternaria inhibidora de la acetilcolinesterasa
- Usada en el ileo paralítico postoperatorio.



Anticinéuticos

Anticolinérgicos

- Los AC provocan a nivel de la motilidad gastrointestinal una reducción significativa del tono muscular y de la frecuencia y amplitud de las contracciones → Enlentecimiento del tránsito intestinal.
- Indicados en los procesos que cursan con aumento de la contractilidad muscular, como el SII.
- Se emplean:

- Atropina, trimebutina (Polibutin®), dicicloverina, mebeverina (Duspatalin®).*
- Y otros anticolinérgicos con N cuaternario (acción más selectiva): *bromuro de butilescopolamina, (Buscapina®), bromuro de otilonio (Spasmoctyl®), etc.*

- Con frecuencia se presentan en asociación con ansiolíticos

Bromuro de metilscopolamina + clordiazepóxido (Psicoblocan ®)

- O con analgésicos

Bromuro de butilscopolamina + metamizol (Buscapina compositum ®)



Inhibidores de la discinesia esofágica

- La discinesia esofágica es un conjunto de cuadros clínicos caracterizados por alteraciones primarias de la motilidad esofágica (acalasia, espasmo esofágico, síndrome del esófago irritable, etc.)
- Se emplean nitratos (para reducir la presión del esfínter en el espasmo esofágico) y antagonistas del calcio (en la acalasia y en el espasmo esofágico).

Acalasia esofágica: incapacidad del esfínter gastroesofágico para relajarse al deglutir, por degeneración de las células ganglionares en la pared del órgano. El esófago torácico también pierde la actividad peristáltica normal y se dilata produciendo un megaesófago.

Espasmolíticos musculotrópos

- Relajan la fibra muscular lisa gastrointestinal por un mecanismo directo, no mediado por receptores. Posible actuación intracelular, interfiriendo alguno de los procesos moleculares necesarios para producir la contracción muscular.
- Se emplean la papaverina, fármaco tipo de este grupo, y la mebeverina. Sus acciones relajantes no se limitan al tubo digestivo sino que abarca otros territorios (vías urinarias, vasos sanguíneos).
- Normalmente asociados con anticolinérgicos (atropina) y analgésicos (propifenazona) para su utilización en dolores tipo cólico, tanto digestivos como de otra localización (Sulmetin papaver rectal ®).