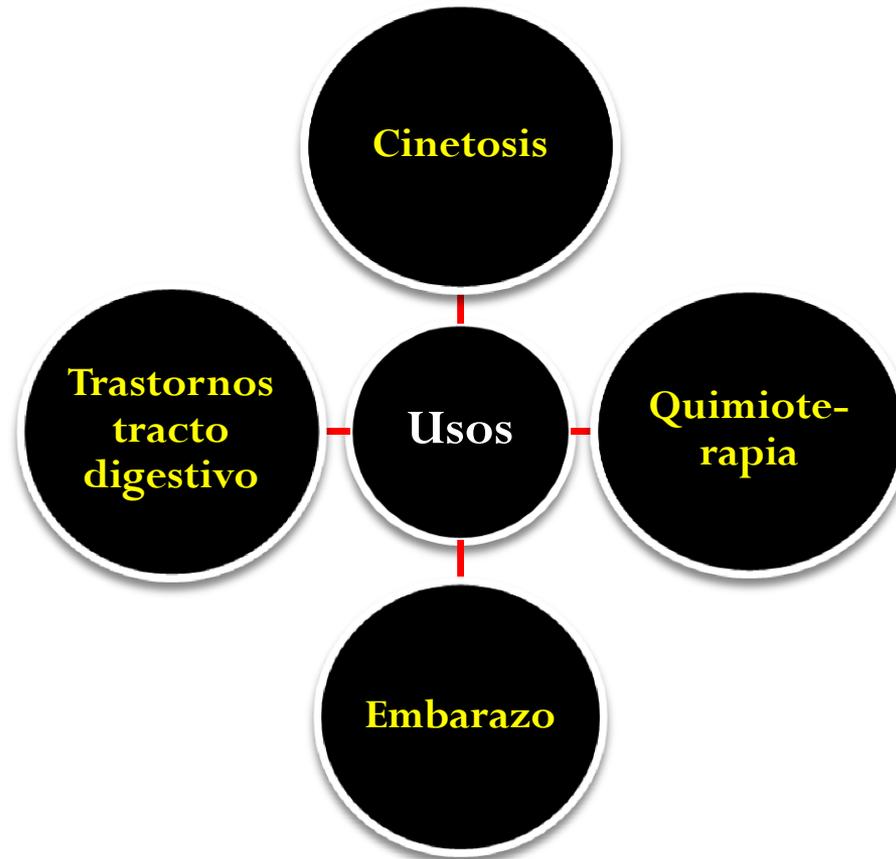


# FARMACOLOGÍA DEL VÓMITO Y REGULACIÓN DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

# 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

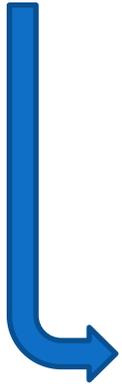
*Proceso complejo de naturaleza refleja, controlado por un núcleo integrador situado en la formación reticular del bulbo raquídeo: centro medular del vómito (CMV), en el que intervienen de manera coordinada tres componentes.*

- 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

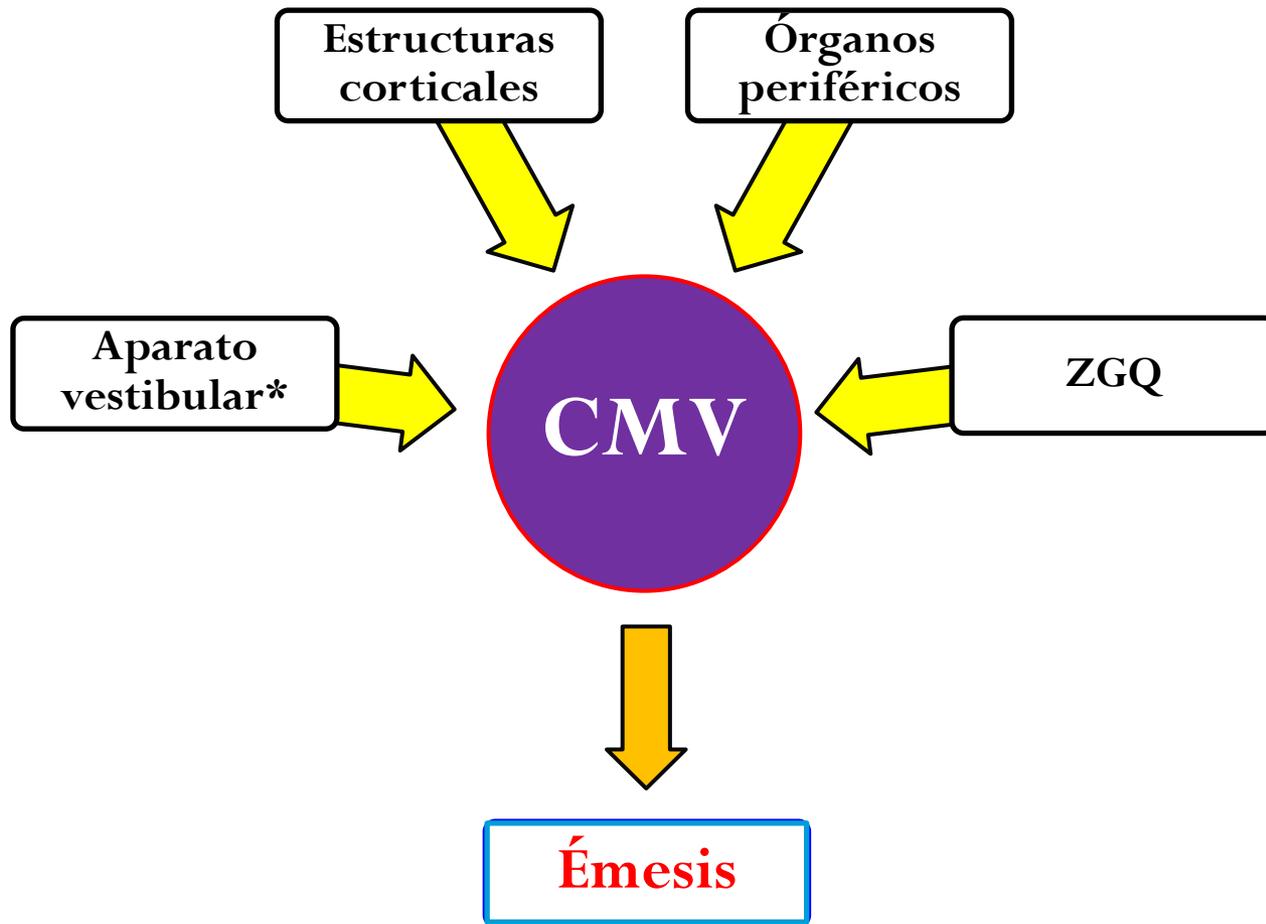
- Estímulos procedentes del corazón y otras vísceras (distensión o daño del útero, de la pelvis renal o de la vejiga, lesiones en los testículos).*
- Estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales en las mucosas del tubo digestivo superior (boca, laringe, esófago, estómago y duodeno).*
- Alteraciones 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).

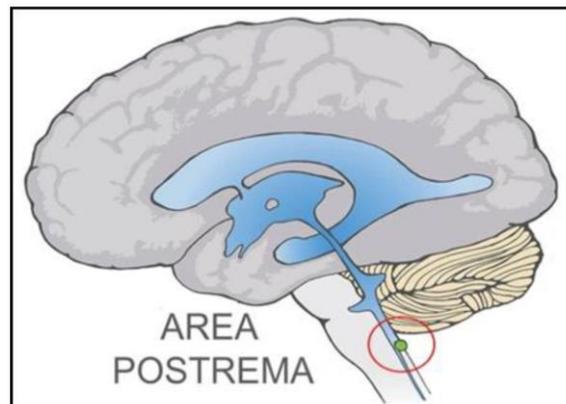
## Procedencia de los estímulos eméticos



\* 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.*

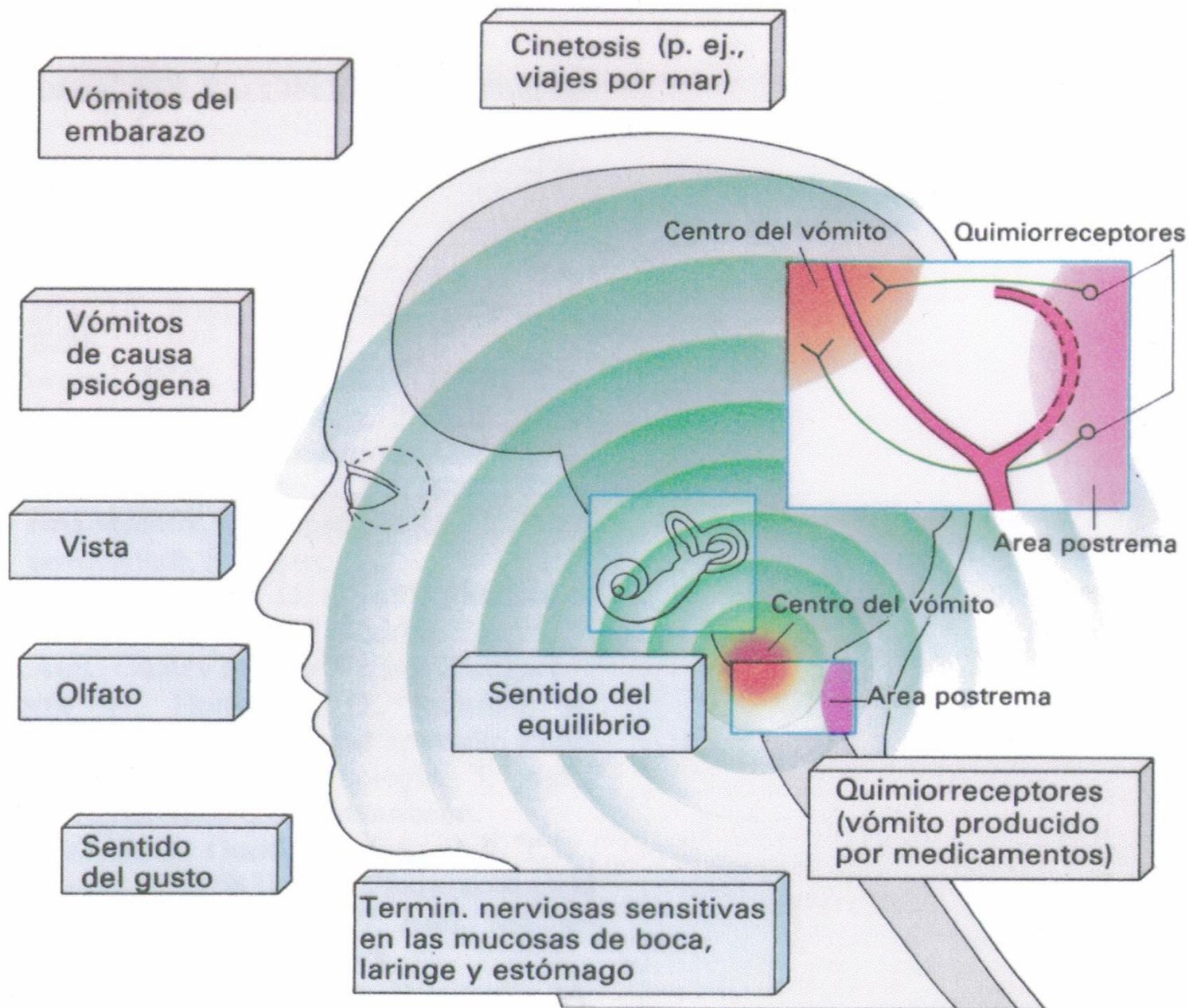
## Estimulación del ZGQ

### 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-HT<sub>3</sub>)

Dopamina (D<sub>2</sub>)

Acetilcolina (M)

Histamina (H<sub>1</sub>)

## Fármacos empleados en el tratamiento y prevención del vómito

Antagonistas de la acetilcolina (M)

Antagonistas de la histamina (H<sub>1</sub>)

Antagonistas de la dopamina (D<sub>2</sub>)

Antagonistas de serotonina (5-HT<sub>3</sub>)

## 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 H<sub>1</sub>

- Menos potentes pero con menos efectos adversos que la escopolamina.
- Bloquean los receptores H<sub>1</sub> 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-H<sub>1</sub>, 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 antiH<sub>1</sub>: 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-H<sub>1</sub> / 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

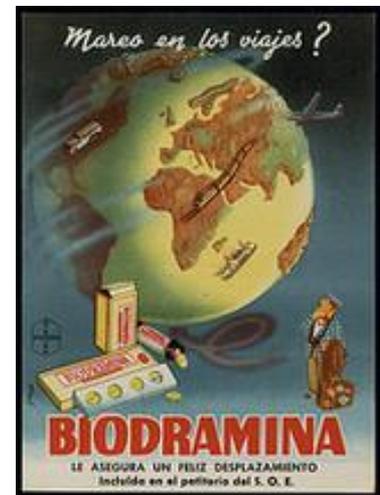
Corticosteroides (metilprednisona)

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®).

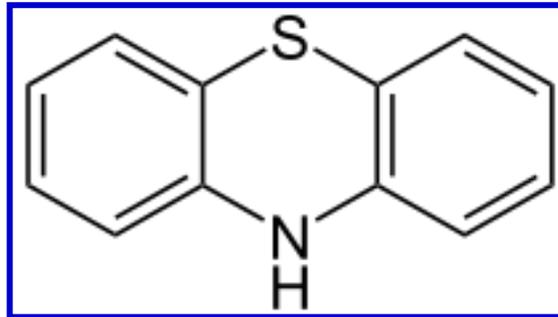
La **Biodramina** cafeína es una sal de difenhidramina con cafeína al objeto de paliar el importante efecto sedante de la difenhidramina.



# Antagonistas de los receptores D<sub>2</sub>

## Fenotiazinas

- Neurolépticos que actúan directamente en la ZGQ, bloqueando los receptores D<sub>2</sub> y en grado variable otros receptores como los H<sub>1</sub> 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-H<sub>1</sub>.

Antagonistas de la acetilcolina (M)

Antagonistas de la histamina (H<sub>1</sub>)

Antagonistas de la dopamina (D<sub>2</sub>)

Antagonistas de serotonina (5-HT<sub>3</sub>)

- Clorpromazina (Largactil ®)
  - ❑ Vómitos por quimio y radioterapia, y en el hipo
  - ❑ Acción anti-D<sub>2</sub>. 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-H<sub>1</sub>; 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 D<sub>2</sub>,
- 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 (D<sub>2</sub>).
- También usados como procinéticos.
- Más adelante se describen ambas actividades.

Antagonistas de la acetilcolina (M)

Antagonistas de la histamina (H<sub>1</sub>)

Antagonistas de la dopamina (D<sub>2</sub>)

Antagonistas de serotonina (5-HT<sub>3</sub>)

## Antiserotoninérgicos

- Ondansetron (Yatrox®), tropisetron (Navoban®) y el granisetron (Kytril®).
- La presencia de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>3</sub> (S<sub>3</sub>) 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-HT<sub>3</sub> 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 B<sub>6</sub> 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

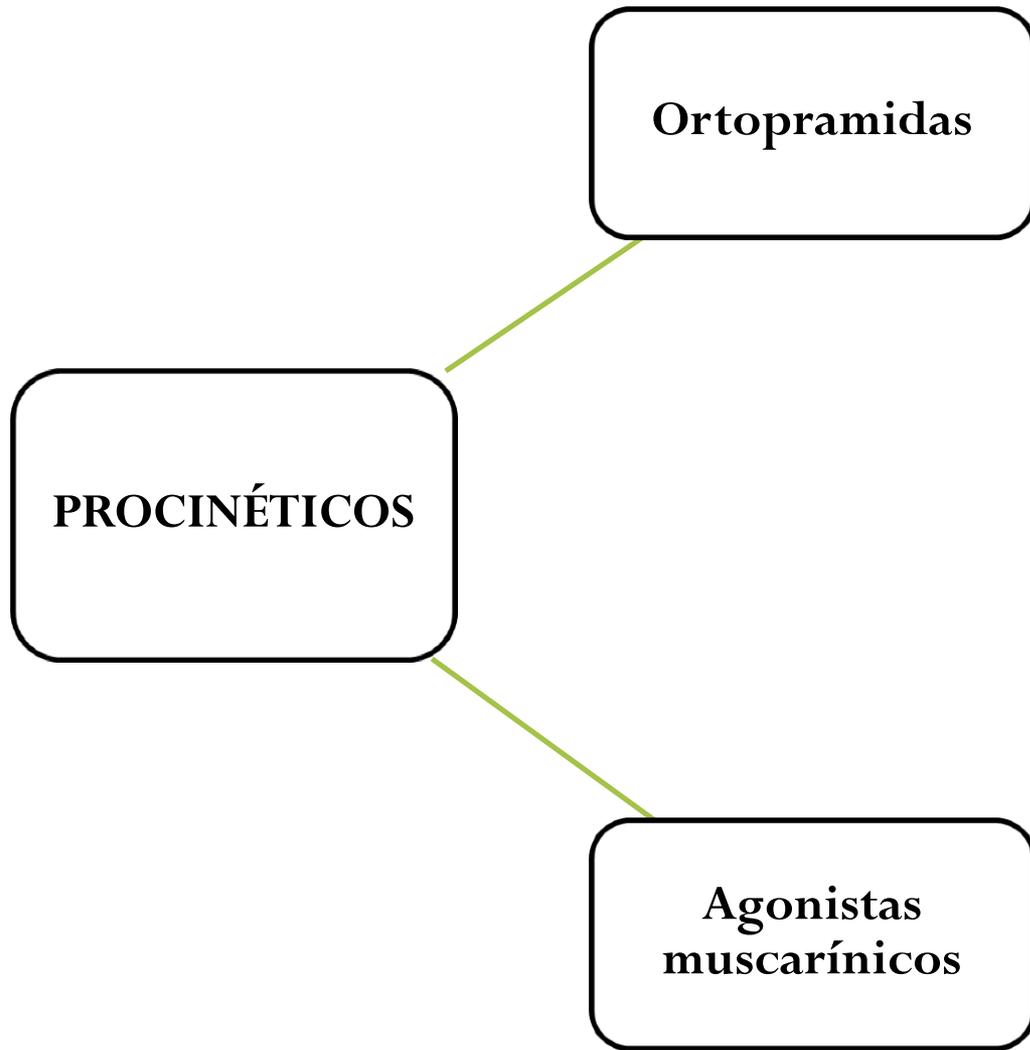
- Mejoran el tránsito del bolo alimenticio a través del tubo digestivo, aumentando la motilidad o mejorando la coordinación motora de los diversos segmentos del tubo digestivo.
- **Utilidad** → Síntomas digestivos de una gran variedad de trastornos de la motilidad

- 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-HT<sub>4</sub> favorece la liberación de la ACh en los plexos mientéricos con la producción de un importante efecto procinético. La estimulación del receptor 5-HT<sub>3</sub> produce inhibición de la liberación de ACh (Inhibición de la motilidad gástrica).

### **Mecanismos de acción procinética**

- Activación de receptores 5-HT<sub>4</sub>.
- Bloqueo de receptores 5-HT<sub>3</sub>.
- El bloqueo de los receptores D<sub>2</sub>.



## 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<sup>er</sup> fármaco de este grupo y por tanto el mas documentado y el patrón.
- Antagonista de la dopamina (D<sub>2</sub>). Acciones tanto a nivel central como periférico.
- Activación de los receptores 5-HT<sub>4</sub> → Sensibilizan al músculo liso intestinal a los efectos de la Ach, facilitando su liberación)
- A dosis más elevadas, bloquea los receptores 5-HT<sub>3</sub>.



- **Acción antiemética:** → Anti-D<sub>2</sub> 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-HT<sub>4</sub> y débil acción anti-D<sub>2</sub>. 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 D<sub>2</sub>), 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-HT<sub>4</sub>.
- Acción procinética moderada y sólo debida al antagonismo D<sub>2</sub>.
- 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.

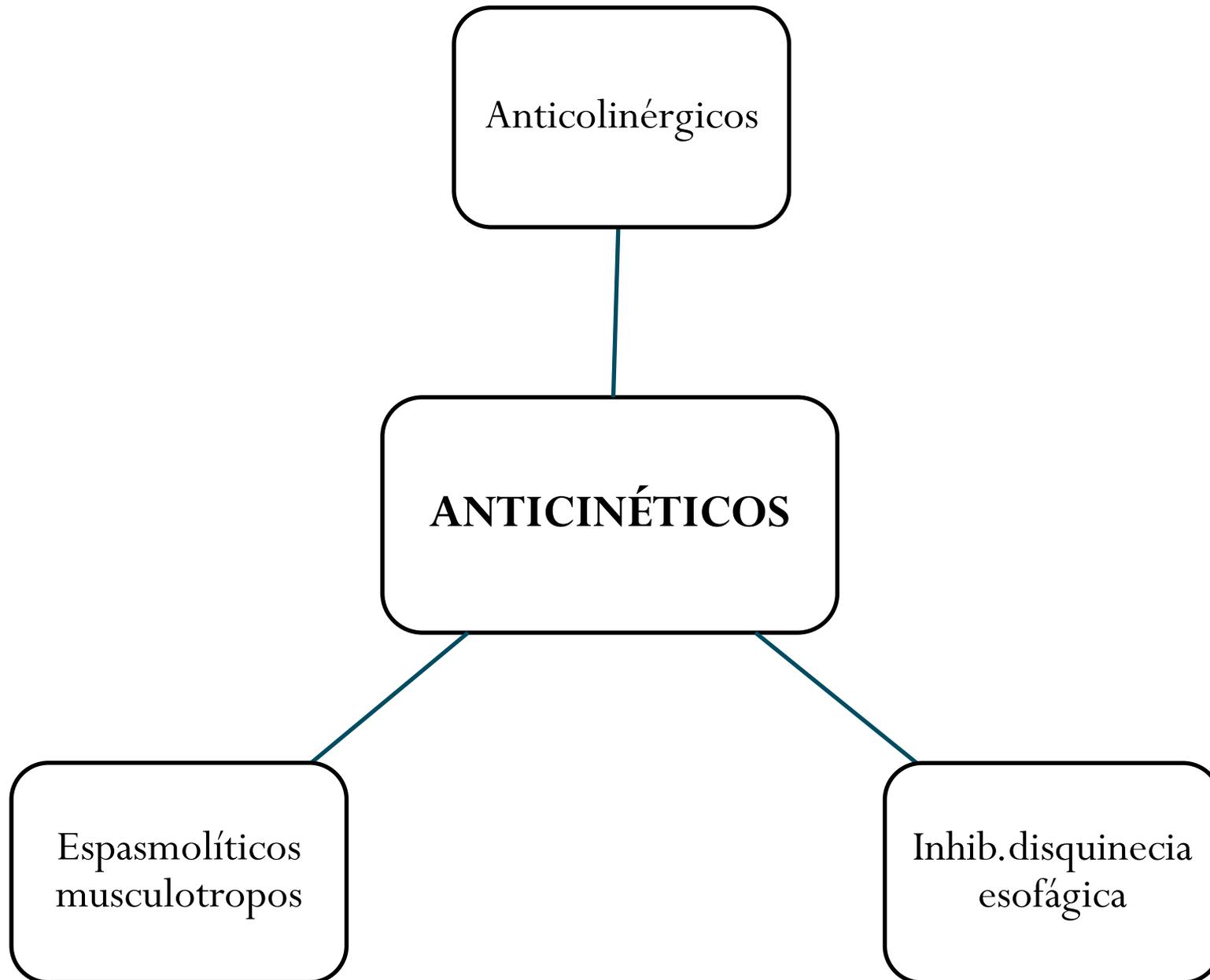
## Agonistas muscarínicos

- 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 ®).