

# UNIDAD N° 1

Farmacología aplicada al aparato digestivo

## AGENTES PROCINÉTICOS

Los fármacos que **estimulan la función motora del tracto gastrointestinal** reciben el nombre de “procinéticos” y tienen utilidad clínica importante ya que han demostrado que pueden mejorar la peristalsis, el tránsito intestinal, la velocidad de vaciamiento del estómago y algunos de ellos mejorar la presión de los esfínteres del aparato digestivo.

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).

Los procinéticos en pacientes con DF mejoran los síntomas globales, particularmente los asociados al síndrome de malestar postprandial (SMP).

## Usos

Principalmente son usados para tratar o prevenir el [reflujo patológico](#), o para acelerar la absorción de ciertos medicamentos. Algunos de ellos también pueden ser usados para ayudar en el tratamiento de la [náusea](#) u otros síntomas asociados a la dispepsia (sanación de pesadez, distensión abdominal, eructos, náuseas, indigestión).

Los agentes procinéticos también han sido propuestos para el manejo de la dispepsia funcional

## Receptores 5-HT en el Sistema Nervioso Central

La serotonina (5-hidroxi-triptamina; abreviadamente 5-HT) es un neurotransmisor ubicuo en el organismo. Gracias a las acciones de distintos fármacos se han diferenciado [diversos tipos y subtipos de receptores](#) para esta trascendente molécula.

**5-HT<sub>1</sub>**.- Su activación inhibe la transmisión de impulsos nerviosos. Varios subtipos:

- 5-HT<sub>1A</sub>.- Auto-receptores somato-dendríticos, abundantes en el rafe y sistema límbico. Son la diana farmacológica de muchos fármacos ansiolíticos y antidepresivos.
- 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>.- Receptores pre-sinápticos, predominantes en los ganglios basales y la corteza cerebral. Los agonistas del receptor 5-HT<sub>1D</sub> tienen actividad farmacológica en las [migrañas](#).

**5-HT<sub>2</sub>**.- Dos subtipos: 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. Mayor densidad de estos receptores en la corteza cerebral y el sistema límbico. Son tanto pre-sinápticos como post-sinápticos. Pueden ejercer efectos excitadores o inhibidores, mediante la liberación de glutamato o [GABA](#), respectivamente.

## MECANISMO DE ACCIÓN

- Bloquea la respuesta a sustancias irritantes del estomago y/o de la sangre disminuyendo el reflujo esofágico
- Actúan directamente en el tracto intestinal aumentando las contracciones o movimientos del estomago y el intestino para que se acelera el vaciado gástrico.

Aumenta la motilidad esofágica, la velocidad de vaciamiento gástrico y mejora su coordinación con las ondas de contracción del duodeno.

- Estas acciones favorecen el tránsito del contenido sólido y líquido del estómago a través del píloro. Este efecto se hace más manifiesto cuando existen trastornos gastroparéticos. También, estimulan la motilidad del intestino delgado y la del grueso.

Actualmente podemos definir tres grupos principales de fármacos proquinéticos y antieméticos:

- **Antagonistas D2 y agonistas 5-HT4:** *Metoclopramida*, *Cisapride*, *Mosapride*, *Tegaserod*.
- **Antagonistas D2:** *Domperidona* y **Antipsicóticos** (Fenotiazinas p. **Ej: clorpromazina**).
- **Antagonistas 5-HT3:** *Ondansetrón*, *Granisetron*.

## **BLOQUEANTES D2 DOMPERIDONA**

- Tiene eficaz efecto antiemético pero débil proquinético, dado que actúa principalmente sobre el receptor D2. Posee una estructura química derivada de las butiroferonas (antipsicóticos) pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no posee efectos centrales.
- Su biodisponibilidad oral es baja por efecto de primer paso hepático. La vida media de eliminación es de 7,5 horas.
- Sus efectos adversos más frecuentes son la cefalea y los relacionados con el aumento de la concentración de prolactina debido a su bloqueo D2 a nivel hipofisario (carente de barrera hematoencefálica).

## **AGONISTAS 5-HT4 CISAPRIDE**

- (Droga patrón de estos agonistas), presentaba efecto agonista selectivo sobre el receptor 5-HT4 sin efecto sobre el receptor dopaminérgico, y con el conocimiento de que la serotonina, actuando sobre este receptor produce un importante efecto proquinético, llevó al desarrollo de un grupo de fármacos que ejercen su acción aumentando selectivamente la contracción de la musculatura gastrointestinal sin producir los efectos adversos relacionados al bloqueo D2.

## **FARMACOCINÉTICA**

- El cisapride se absorbe en forma completa por vía oral, presenta biotransformación hepática con una vida media de 10 horas que se ve aumentada en presencia de insuficiencia renal por lo que se contraindica su uso en estos pacientes dado el riesgo de toxicidad cardíaca grave. Se excreta en leche materna

**EL CISAPRIDE SE ASOCIA A LA APARICIÓN DE ARRITMIAS FATALES Y CUADROS DE TORSIÓN DE PUNTA POR LO QUE SE CONTRAINDICA EN PACIENTES QUE PRESENTAN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR O EN SITUACIONES QUE PUEDAN PREDISPONER A LA APARICIÓN DE ARRITMIAS.**

Se encuentra **contraindicada** en pacientes con antecedentes cardiovasculares, en pacientes con trastornos hidroelectrolíticos que pueden favorecer la aparición de arritmias, en forma concomitante con fármacos que pueden inhibir el citocromo P450 o prolonguen el intervalo Q-T y se recomienda evitar su uso en pacientes con alto riesgo cardiovascular o adultos mayores

### **BLOQUEANTES 5-HT<sub>3</sub>**

- La droga patrón del grupo es el ONDANSETRÓN, cuyo mecanismo de acción antiemético está mediado por su efecto fundamentalmente a nivel de las terminales aferentes periféricas mediante el bloqueo de la acción de la serotonina liberada por de las células enterocromafines en tubo digestivo, aunque la alta eficacia para prevenir la aparición del vómito está potenciada por sus efectos a nivel de la ZQG (zona del gatillo).
- Prácticamente, carecen de efectos sobre los receptores D<sub>2</sub> y 5- HT<sub>4</sub>.(serotonina)

## **ANTAGONISTAS D2 Y AGONISTAS 5-HT4 LA METOCLOPRAMIDA**

- Es la droga patrón de las benzamidas (grupo al que también pertenece el cisapride) y uno de los fármacos más utilizados en la práctica clínica. Tiene acción bloqueante
- Aumenta la motilidad esofágica, la velocidad de vaciamiento gástrico y mejora su coordinación con las ondas de contracción del duodeno. Estas acciones favorecen el tránsito del contenido sólido y líquido del estómago a través del píloro

### **FARMACOCINÉTICA**

- La absorción oral es buena. Pasa la barrera hematoencefálica (BHE) y se distribuye irregularmente en el cerebro lo que explica sus efectos adversos centrales. Alcanza concentraciones relativamente altas en el área postrema (en la que, prácticamente, no existe BHE). Pasa a la leche materna.
  - Se elimina fundamentalmente (80 a 90 %) por biotransformación hepática con vida media de 2 a 5 horas. A pesar de que un bajo porcentaje de una dosis de metoclopramida es excretada por orina sin biotransformarse, su vida media se extiende a 14 horas en casos de insuficiencia renal, con mayor incidencia de reacciones adversas.
- La metoclopramida y los agonistas 5-HT4 son, también, bloqueantes 5-HT3 pero mucho menos potentes.
- Son fármacos altamente eficaces para los vómitos inducidos por quimioterápicos, por lo que esta constituye su principal indicación.

## INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

La enzima Adenosintrifosfatasa de hidrógeno y potasio gástrica constituye la bomba de protones del estómago. La ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporta iones H<sup>+</sup> desde el citoplasma de las células parietales al lumen del estómago intercambiándolos por iones K<sup>+</sup> y lo hace en contra de gradiente utilizando energía de la hidrólisis del ATP.

Estas enzimas, consumiendo energía expulsan los hidrogeniones (H<sup>+</sup>) a la luz gástrica para unirse a los iones cloro y formar así el ácido clorhídrico. Su efecto antisecretor perdura hasta que se sintetizan nuevas enzimas, proceso que dura aproximadamente 24 horas.

La inhibición de esta enzima conlleva una fuerte reducción de la secreción ácida, tanto la basal como aquella desencadenada por los diferentes estímulos.

### Inhibidores de la bomba de protones utilizados clínicamente:

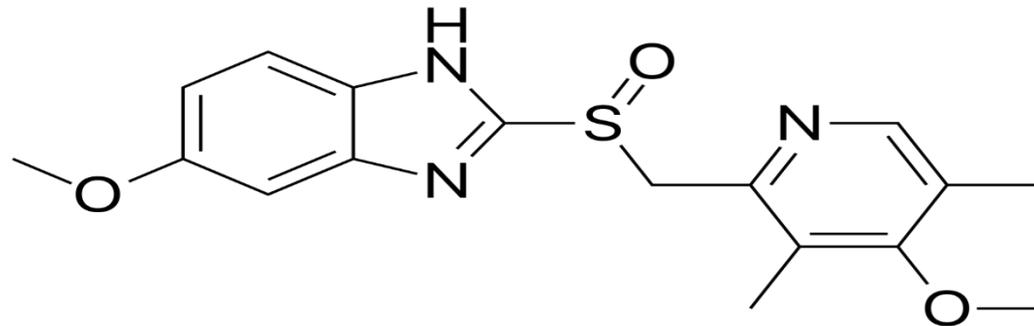
[omeprazol](#)

[lansoprazol](#)

[dexlansoprazol](#)

[pantoprazol](#)

[esomeprazol](#)



## **Farmacocinética**

Generalmente, la absorción de estos inhibidores no se ve afectada por la coadministración con comida. El rango de absorción de omeprazol, no obstante disminuye concomitantemente con la entrada de comida. Adicionalmente, la absorción de [lansoprazol](#) o [esomeprazol](#) disminuye y se retrasa por comida. Estos efectos [farmacocinéticos](#), no obstante, no tienen un impacto significativo en la eficacia.

La vida media de estos inhibidores está entre las 0.5 y las 2 horas; de cualquier manera, el efecto de una simple dosis sobre la secreción de ácidos persiste unos 2 a 3 días. Esto es debido a la acumulación del fármaco en las células parietales y a la naturaleza irreversible de la inhibición.

## **Efectos secundarios**

Este tipo de inhibidores son por lo general bien tolerados y la aparición de efectos secundarios es relativamente poco común. El rango de aparición de efectos secundarios es similar a todos los inhibidores de la bomba de protones restantes, si bien se han descrito más frecuentemente con omeprazol. Esto puede ser debido a que este fármaco es el que más tiempo lleva utilizándose y del que más datos disponibles se tienen. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen: dolor de cabeza, [náuseas](#), [diarreas](#), dolor abdominal, fatiga y vértigo.

El uso prolongado de estos inhibidores ha sido poco estudiado, pero en un estudio de 135 000 personas de más de 50 años de edad, aquellos que tomaron dosis altas durante más de un año resultaron 2.6 veces más propensos a fracturas de cadera. Aquellos que tomaron dosis pequeñas durante 1 a 4 años, resultaron 1.2 a 1.6 veces más propensos a la fractura de cadera. El riesgo de fractura se incrementó con el tiempo de consumo de este inhibidor. Las teorías de la causa de este incremento incluyen que la reducción del ácido en el estómago reduce la cantidad de calcio que se disuelve o que el inhibidor puede interferir con la regeneración de los huesos al interferir con la producción de ácido de la osteoclasia. Además, la reducción de la vitamina B<sub>12</sub> (al elevar la homocistina) puede originar fragilidad en los huesos, un efecto que puede compensarse con el consumo de B12, o añadiendo unos 100 [microgramos](#) de B12 al empaquetar el inhibidor.

### Mecanismo de acción

Los inhibidores de la bomba de protones actúan bloqueando irreversiblemente la [ATPasa](#) de [membrana](#), la [enzima](#) que intercambia [hidrógeno](#) por [potasio](#) a ambos lados de la bicapa lipídica, llamada también [bomba de protones](#). Esta enzima participa en la etapa terminal de la secreción de protones en el estómago, y es directamente responsable de la secreción de iones H<sup>+</sup> al [lumen](#) del estómago, haciéndola una diana ideal para la inhibición de la secreción ácida.

La naturaleza irreversible de la inhibición, hace de esta clase de fármacos que sean más efectivos que los antagonistas de H<sub>2</sub>. Reducen la secreción ácida entre un 90-99 % durante 24 horas.

### **Uso clínico**

Estos fármacos son utilizados en el tratamiento de enfermedades tales como:

- [dispepsia](#)
- [úlcera péptica](#)
- [síndrome de Zollinger-Ellison](#)
- [reflujo gastroesofágico](#)
- [esófago de Barrett](#)
- [gastritis](#)
- [hemorragia digestiva](#) alta
- [enfermedad ácido péptica](#)
- prevención de [gastropatía](#) por el uso de [aines](#) (antinflamatorios no esteroideos)

## **ANTIDIARREICOS**

La diarrea es un síntoma y, por ello, el *tratamiento sintomático* es el más importante. Sin embargo, hay que tener muy en cuenta la identificación de su etiología e instaurar un tratamiento farmacológico (si se considera oportuno) para frenar la frecuencia de las deposiciones.

La *base del tratamiento*, independientemente de la etiología, es evitar la deshidratación mediante la restauración electrolítica. El reconocimiento de este hecho podría salvar la vida de muchos niños en los países en vías de desarrollo. De hecho, muchos pacientes no requieren otro tratamiento

### **Clasificación de los fármacos antidiarreicos**

Atendiendo a los mecanismos fundamentales de acción, los fármacos antidiarreicos se clasifican en los siguientes grupos:

- \*fármacos de acción intraluminal.
- \*fármacos que inhiben la motilidad gastrointestinal.
- \*fármacos potenciadores de la absorción intestinal.
- \*fármacos inhibidores de la secreción intestinal.
- \*antiinfecciosos específicos de agentes patógenos.

## Fármacos de acción intraluminal

Son fármacos que ejercen su acción de modo localizado sobre el lumen intestinal. Son fármacos muy experimentados y seguros, al ser productos biológicamente inertes.

### Rehidratación oral

La *solución de rehidratación oral* (SRO) propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) permite absorber agua y sodio en el intestino inflamado, acoplados a la fuerza de absorción de la glucosa. La fórmula recomendada por la OMS contiene cloruro sódico (3,5 g/l), cloruro potásico (1,5 g/l), glucosa (20 g/l) y citrato trisódico (2,9 g/l) o bicarbonato sódico (2,5 g/l). La ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición) propone en niños con diarrea una fórmula para rehidratación oral hipoosmolar con 60 mEq/l de sodio.

## **# Adsorbentes.**

Los adsorbentes como el carbón activo o el tanato de albúmina suelen ser recomendados como productos de primera elección. Actúan mediante un proceso físico de adsorción, captando las toxinas bacterianas presentes en el lumen intestinal, evitando así su acción nociva sobre la mucosa. En general, tienen poco efecto en la reducción de la cantidad de heces y frecuencia de las deposiciones, pero sí afectan significativamente a su consistencia. El carbón activado se utiliza principalmente para evitar la absorción de productos tóxicos, incluidos algunos fármacos; se debe instilar en el estómago, 5-10 g en 100 ml de agua, o administrar hasta un máximo de 50 g por vía oral.

## **# Inhibidores de la motilidad gastrointestinal**

Estos agentes no se deben utilizar en las diarreas autolimitadas agudas, sobre todo en niños pequeños, ya que pueden producir una falsa sensación de seguridad, cuando en realidad están impidiendo la limpieza de la flora patógena. En la gastroenteritis neonatal está especialmente contraindicado el empleo de agentes antiperistálticos. La alteración de la motilidad intestinal no sólo favorece la persistencia de la colonización del huésped con enteropatógenos, sino que permite un secuestro importante de líquidos en el intestino, que pueden enmascarar una deshidratación grave al reducir el número de deposiciones e impedir una valoración exacta del peso. Hay situaciones, sin embargo, en las que su empleo puede resultar beneficioso.

### **Loperamida.**

- Se administra en forma de clorhidrato que se absorbe por vía oral. Atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica, por lo que es capaz de actuar intensamente a nivel gastrointestinal, sin producir efectos en el SNC. En niños pequeños, sin embargo, dosis terapéuticas pueden provocar efectos centrales, por lo que es preferible no utilizarla. Muestra un efecto antisecretor muy intenso junto a la acción antipropulsora, inhibiendo la liberación de prostaglandinas y la respuesta a la toxina colérica. Algunos de estos efectos no son antagonizables por la naloxona, por lo que pueden deberse a acciones extraopiáceas. Incrementa, además, el tono del esfínter anal y mejora la continencia fecal en pacientes con diarrea.

La loperamida, tras ser absorbida, se concentra especialmente en el tubo digestivo y en el hígado. Su vida media es de 7-15 horas, por lo que su acción es bastante prolongada. La eliminación urinaria es escasa.

### **#Fármacos potenciadores de la absorción intestinal**

Estos fármacos actúan favoreciendo la absorción de sustancias eliminadas en exceso. En este grupo se incluyen la glucosa, los aminoácidos y, en general, las soluciones de rehidratación oral. La combinación de sal y azúcar probablemente potencia la absorción de líquidos, porque los transportes del sodio y de la glucosa en el intestino delgado están acoplados; la glucosa favorece la absorción tanto de iones sodio como de agua.

## #Antiinfecciosos específicos de agentes patógenos

En general, no se aconseja la utilización de antiinfecciosos como tratamiento de primera elección de la diarrea, ya que más del 80% de los cuadros diarreicos tiene etiología vírica o es causado por otros elementos de carácter no infeccioso. Además, como ya se ha comentado, muchos de ellos revierten satisfactoriamente de forma espontánea.

En estos casos, se recomienda seleccionar el antibiótico a partir de un antibiograma y de los datos epidemiológicos locales, ya que la sensibilidad de los patógenos intestinales varía según las localizaciones y puede cambiar con el tiempo. El Quimioterápicos se seleccionará en función del agente infeccioso: cotrimazol (*Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*), ampicilina o amoxicilina (*Salmonella*, *Shigella*), tetraciclinas (*Vibrio cholerae*), vancomicina (*Clostridium*), metronidazol (protozoos), etc. \*

## Lactulosa

Es un **laxante** derivado de la lactosa que es usado para tratar el **estreñimiento crónico**, y a tratar o prevenir la **encefalopatía hepática**. Se procesa en el colon en sustancias que extraen el agua del cuerpo y la evacuan hacia el colon. Esta agua **ablanda las heces**.

También es usada para reducir la cantidad de amoníaco en la sangre de pacientes con **problemas hepáticos**. Funciona al extraer el amoníaco de la sangre al colon donde se desecha del cuerpo.

## **Efectos secundarios de lactulosa**

Durante los primeros días de tratamiento se puede producir acúmulo de gases en el intestino que pueden provocar molestias abdominales y aumento de las ventosidades. Suelen desaparecer al cabo de unos días. Especialmente con dosis elevadas, puede producirse dolor abdominal y diarrea, con sus posibles complicaciones de pérdida de líquidos, disminución de los niveles de potasio y aumento de los niveles de sodio. También pueden aparecer náuseas y vómitos.

## **Antiespasmódicos**

Los antiespasmódicos son un grupo de sustancias que previenen o interrumpen la contracción dolorosa e involuntaria (espasmo) del músculo liso intestinal, uno de los mecanismos referidos en la génesis del dolor en patologías gastrointestinales.

Los antiespasmódicos se clasifican en varios grupos, de acuerdo con su mecanismo de acción:

- a) **agentes relajantes directos del músculo liso**  
(**mebeverina, agentes derivados de papaverina**),
- b) **anticolinérgicos:** (**butilhioscina, hioscina, hiosciamina, dicycloverina, butilescopolamina, trimebutina y bromuro de cimetropio**)

c) **agentes bloqueadores de los canales del calcio: (bromuro de pinaverio, bromuro de otilonio, alverina y pirenzepina).**

Los relajantes directos del músculo liso actúan sobre las miofibrillas del músculo liso del aparato digestivo, reducen el tono y el peristaltismo, y alivian los espasmos intestinales sin afectar de forma sustancial a la motilidad gastrointestinal. Los efectos secundarios de esta clase de medicamentos son muy raros e incluyen cefalea y mareo.

Los antiespasmódicos anticolinérgicos atenúan los espasmos o contracciones en el intestino y, por tanto, tienen el potencial de reducir el dolor abdominal. Los efectos secundarios más comunes de los anticolinérgicos son cefalea, mareo, visión borrosa, disuria, disminución de la sudación, exantema y xerostomía. Debido a ello, en Estados Unidos algunos anticolinérgicos se emplean en combinación con clordiazepóxido para disminuir los efectos secundarios.

Por último, los antagonistas del calcio relajan el intestino al prevenir la entrada de éste en las células del músculo liso intestinal. Dado que el calcio desencadena la cascada de sucesos que activa la contracción muscular, su inhibición en las células causa relajación intestinal. Este grupo de medicamentos, al reducir el índice de motilidad, puede disminuir el reflejo gastrocólico y modificar el tiempo de tránsito colónico. Las reacciones secundarias de los antagonistas del calcio como clase pueden incluir náusea, exantema, diarrea y xerostomía.

**MUCHAS GRACIAS.**