

1. El aparato gastrointestinal se caracteriza por disponer de un elevado grado de autonomía
2. De esta manera, este sistema controla:
  - a) la motilidad
  - b) las secreciones endocrinas y exocrinas
  - c) la microcirculación
  - d) la absorción del tubo digestivo
3. La serotonina (5-HT) es uno de los mediadores más abundantes de la pared gastrointestinal, en donde ejerce acciones decisivas sobre la motilidad y la secreción gastrointestinal
4. La motilina es un péptido sintetizado en células de carácter endocrino en la mucosa del intestino delgado alto; es liberada y ejerce acción endocrina al pasar a la sangre y actuar sobre receptores específicos, estimulando la motilidad del esófago, el estómago, la vesícula biliar, el intestino delgado, el íleon y el colon.
5. Son fármacos capaces de mejorar el tránsito del bolo alimenticio a través del tubo digestivo, aumentando la motilidad o mejorando la coordinación motora.
6. Sin embargo, son útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos de la motilidad. Estas alteraciones incluyen desde la enfermedad por reflujo gastroesofágico hasta la gastroparesia, el estreñimiento asociado al síndrome del intestino irritable, procesos de pseudoobstrucción intestinal y todo el amplio espectro de las alteraciones de la motilidad digestiva.
7. Las benzamidas son fármacos derivados de la O-m etoxibenzamida y la procainamida; cada uno posee su propia singularidad de acción, que exige su explicación diferenciada. Se dividen en dos grupos: a) con actividad antidopaminérgica: metoclopramida y cloboprida, y b) sin actividad antidopaminérgica: cisaprida y cinitaprida
8. La metoclopramida favorece la transmisión colinérgica en el músculo liso de la pared gastrointestinal al facilitar la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico. Como consecuencia, aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, y el tono y amplitud de las contracciones del estómago, relaja el esfínter pilórico y aumenta la peristalsis; reduce el tono muscular basal del duodeno y de ese modo facilita el vaciado gástrico de sólidos y líquidos, tanto en condiciones normales como en situaciones de gastroparesia
9. Aunque antagoniza los receptores en el D2 y en sistemas periféricos, no existe correlación alguna entre la intensidad de la actividad anti-D2 y la de la actividad procinética. En cambio, tras la identificación de distintos receptores 5-HT y el esclarecimiento de su papel a nivel gastrointestinal, se comprobó su actividad como agonista 5-HT, existiendo una buena relación entre actividad procinética y agonismo 5HT. Sin embargo, su potencia como agonista 5HT es inferior a la de otras benzamidas, como la cisaprida.
10. La acción anti-D2 en el SNC es limitada, por ello carece de acción neuroléptica y antipsicótica; pero es capaz de restringir la activación del centro del vómito por bloqueo en la zona quimiorreceptora del centro del vómito (en el área postrema), provocar aumento de la secreción de prolactina en la hipófisis y facilitar la producción de movimientos anormales por bloqueo dopaminérgico en el neocórtex.
11. Las reacciones adversas se deben a sus efectos en el SNC que se presentan en el 10-20 % de los pacientes; su gravedad varía desde la leve ansiedad, depresión, nerviosismo e insomnio hasta síntomas más incapacitantes, con marcada ansiedad, confusión, desorientación y alucinaciones.
12. La acción antidopaminérgica ocasiona manifestaciones extrapiramidales. Las agudas pueden manifestarse en forma de acatisia, que aparece poco después de haber iniciado el

tratamiento y cede al suspender la medicación, pero en niños son más frecuentes las distonías con trismo, tortícolis, espasmo facial, opistotonos o crisis oculogíras, que ceden con anticolinérgicos centrales o con diazepam.

13. El parkinsonismo es más frecuente en los ancianos sometidos a tratamientos prolongados: se ha descrito también la aparición de discinesia tardía. Puede producir hiperprolactinemia, con galactorrea, ginecomastia y amenorrea. En pacientes con feocromocitoma puede desencadenar crisis hipertensoras. Ocasionalmente puede ocasionar diarrea. No parece que sea teratogena.

14. Por su actividad procinética, la metoclopramida se emplea en trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal alto.

15. Facilita el vaciado gástrico en la gastroparesia diabética cuando se emplea de forma crónica por vía oral a dosis de 30-60 mg/día (divididas en tres tomas), así como en la paresia posvagotomía; la que acompaña al ataque agudo de migraña puede tratarse con una dosis de 10 mg por vía intravenosa, pues la vía oral suele ser muy poco útil, y lo mismo sucede en la gastroparesia posquirúrgica.

16. Por vía .....intravenosa..... a dosis de ...10..... mg (de 1 a 5 mg en niños entre 2-3 y ..... años) facilita el diagnóstico radiológico, al acelerar.... el tránsito del contraste opaco y relajar la pared .....duodenal..... La facilitación del vaciado gástrico contribuye a reducir el .....reflujo..... gastroesofágico, aunque su eficacia clínica es inferior a la de los inhibidores de la .....bomba..... de protones.

17. Cinitaprida Puede producir ligera .....sedación..... y somnolencia, y solo a dosis altas o si hay acumulación puede provocar reacciones ...extrapiramidales.....

18. Cuando el tratamiento se prolonga durante ...meses....., a veces aparecen recaídas. También puede ser útil en pacientes con trastornos de la ...motilidad..... del colon y con estreñimiento crónico (5-10 mg tres veces al día o ...20..... mg dos veces al día), ...idiopático..... o provocado por fármacos.

19. En niños con reflujo gastroesofágico, la dosis es de 0,2-0,3 mg/kg, ...3-4. veces al día. En casos de insuficiencia renal o hepática, se deben reducir... las dosis en el 50%.

20. La domperidona es un derivado .....benzimidazólico..... relacionado con las butirofenonas (v. fig. 43-2), fármacos neurolepticos (v. cap. 31). Su acción fundamental es el bloqueo de receptores ...D2....., pero, al no atravesar la barrera hematoencefálica, esta acción se ..... a los tejidos periféricos y a estructuras del .....SNC..... que, como el área postrema y la eminencia media, se encuentran al margen de la barrera .....hematoencefálica.....

21. Por este motivo destaca su actividad ...antiemética..... y su capacidad de aumentar la secreción de.....prolactina..... en la hipófisis.

22. Las reacciones adversas, cuando se administra por vía .....oral....., son escasas; de forma ocasional puede aparecer sequedad de ...boca....., sed, cefalea, .....nerviosismo....., diarrea y picor.

23. El aumento de .....prolactina..... puede ocasionar .....galactorrea..... en las mujeres y, de forma excepcional, ginecomastia. Nunca se debe administrar por vía .....intravenosa....., porque puede originar graves .....disritmias..... y convulsiones. No suele producir síntomas .....distónico..... ni extrapiramidales.

24. El antibiótico macrólido .....eritromicina..... muestra un efecto directo sobre la motilidad gastrointestinal por acción directa sobre receptores de la

.....motilina.....; este efecto es común a otros macrólidos, como azitromicina y claritromicina (v. cap. 64, apartado 1).

25.Son capaces de provocar la aparición temprana de la fase III..... del complejo motor .....migratorio....., en dosis insuficientes para producir efecto

.....antibipótico.....

26.Administrada durante el período .....postprandial..... inmediato en dosis de.....200..... mg por vía intravenosa, provoca fuertes contracciones que comienzan en el antro y progresan hasta el íleon terminal, y se acompañan de una mejor coordinación

.....antrodoenal.....

27.Esto se traduce en la aceleración del vaciado gástrico. Estos efectos se han utilizado con éxito en el tratamiento de alteraciones de la motilidad antrodoenal, como la

.....gastroparesia..... diabética (200-250..... mg/8 h o posquirúrgica).

28.La eritromicina incrementa también la presión del esfínter ...esofágico.....

inferior en pacientes con reflujo gastroesofágico; este efecto puede deberse a un

incremento de la actividad .....colinérgica..... A la larga, la utilización oral de la

eritromicina produce .....taquifilaxia..... Puede provocar resistencia a antibióticos y .....colitis..... pseudomembranosa.

29.Al igual que la motilina y la eritromicina, el antagonista muscarínico

.....trimebutina..... es capaz de inducir complejos motores migratorios y se ha

mostrado eficaz para mejorar los síntomas dispépticos relacionados con la

.....estasis..... gástrica; de hecho, se ha empleado como coadyuvante en radiología

para acelerar el tránsito píloro-...duodenal..... Por su acción anticolinérgica,

puede aliviar espasmos ...intestinales.....

30.Dentro de la abigarrada sintomatología digestiva, aparecen cuadros

.....espásticos....., alternantes a veces con episodios ...diarreicos.....,

que forman parte de síndromes cuya patogenia no está bien establecida. Destaca, entre

ellos, el síndrome de .....colon irritable.....

31.Se recurre con frecuencia a fármacos de eficacia como mínimo dudosa, en un intento de controlar los síntomas: la frecuencia de ...deposiciones..... y el dolor.

32.Con estructura terciaria: los alcaloides naturales atropina y escopolamina (v. cap. 15) y los sintéticos trimebutina, dicicloverina (diciclomina) y mebeverina. Puesto que atraviesan la barrera hematoencefálica, la sobredosificación origina el característico cuadro neurológico.

33.La trimebutina se absorbe bien por vía oral y se administra en dosis de 100-200 mg/8-12 h. Ocasionalmente puede dar sensación de cansancio.

34.Con estructura cuaternaria: derivados de los alcaloides naturales, como el bromuro de butilescolamina (v. cap. 15), y los sintéticos otilonio y pinaverio, que pueden, además, reducir el movimiento de calcio y antagonizar receptores NK2.

35.No atraviesan la barrera hematoencefálica, pero poseen mayor actividad de bloqueo ganglionar, cuyas consecuencias se aprecian, sobre todo, en caso de intoxicación. El otilonio se administra en dosis de 40 mg/8-12 h.

36.Con frecuencia el bromuro de butilescolamina se emplea en combinación con analgésicos (metamizol), en dosis muy variables según la vía de administración, o el antidiarreico opiácea loperamida (v. apartado V, D, 1.2). Provocan los efectos secundarios característicos de los anticolinérgicos, que pueden hacerlos intolerables.

37.El vómito es un complejo proceso de naturaleza preferentemente refleja, en el que intervienen: a) La actividad de los músculos respiratorios que, al contraerse de manera peculiar, originan cambios de presión abdominal y torácica esenciales para la expulsión del contenido gastrointestinal b) la actividad del tracto gastrointestinal, cuya función motora

(tono y peristalsis) se modifica radicalmente, y c) la actividad vegetativa, que con frecuencia acompaña en forma de sudoración salivación, vasoconstricción cutánea, dilatación pupilar, hiposecreción y cambios en la frecuencia cardíaca.

38. Los receptores dopaminérgicos D están implicados, ya que numerosos fármacos dopaminérgicos que activan receptores D2 provocan el vómito cuando se administran por vía sistémica o cuando se aplican directamente a la ZGQ; asimismo, existen receptores D2 en el área postrema cuya activación ocasiona un incremento de la actividad bioeléctrica de las neuronas en aquella área, y los bloqueantes D2 son buenos antieméticos para vómitos en los que participa la ZGQ.

39. Los fármacos opioides provocan con facilidad náuseas y vómitos (v. cap. 26), principalmente por activar la ZGQ, ya que la lesión de esta zona anula su actividad emética.

40. En el área postrema existen neuronas opioides y receptores opioides por lo que cabe pensar que su activación participa o contribuye a la respuesta emética.

41. Los receptores 5-HT participan en el proceso del vómito a varios niveles, tanto en el SNC como en el periférico en el área postrema (ZGQ), núcleo del tracto solitario, corteza cerebral, terminaciones nerviosas de las neuronas aferentes del vago y de otras terminaciones sensoriales (p. ej., espláncnicos) localizadas en la mucosa gastrointestinal, y terminaciones aferentes del vago en el bulbo.

42. Numerosos fármacos, entre los que destacan los más emetizantes, como son los fármacos antineoplásicos (v. cap. 59) y otras sustancias químicas, como el sulfato de cobre, activan los receptores 5-HT a) directamente, estimulándolos en las terminaciones sensoriales de la mucosa gastrointestinal y en la ZGQ, y b) indirectamente, liberando 5-HT por un mecanismo dependiente del  $Ca^{2+}$  en las células enterocromafines del tubo digestivo o de las neuronas serotoninérgicas de la mucosa que la contienen, la cual activará sus receptores.

43. Algunas de las fibras vágales que inervan el núcleo del tracto solitario contienen sustancia P; de hecho, la aplicación de sustancia P a las neuronas del tracto solitario provoca vómito. Esta acción se debe a la activación de los receptores de neurocinina (NK-1) activados por la sustancia P, que se encuentran ampliamente representados en dicho núcleo y en el área postrema.

44. Se ha propuesto que estas neuronas puedan participar en los procesos responsables de los vómitos diferidos provocados por algunos fármacos antineoplásicos, como el cisplatino.

45. Bloqueantes de los receptores D2: benzamidas (metoclopramida, cleboprida y sulpirida), fenotiazinas (tíetilperazina, clorpromazina, perfenazina y trifluopromazina) y butirofenonas (haloperidol, droperidol y domperidona)

46. Bloqueantes de los receptores 5-HT: no benzamidas ondasetron, granisetron, palonosetrón y tropisetron) y benzamidas (a dosis altas, metoclopramida y cleboprida).

47. Bloqueantes de los receptores NK de la sustancia P: aprepitant

48. Otros: esteroides corticales (metilprednisona y dexametasona), benzodiazepinas (lorazepam), cannabinoides naturales y sintéticos (dronabinol, nabilona y levonantrodol), anticolinérgicos (atropina y escopolamina).

49. Por ello, vómitos provocados por la activación de receptores 5-HT, como es el caso de los provocados por fármacos citotóxicos o por la radioterapia, requieren dosis muy elevadas de metoclopramida: 2 mg/kg por vía intravenosa cada 2h, o bien una dosis de carga de 3 mg/kg seguida de infusión intravenosa hasta un total de 10 mg/kg en 24 h.

50. Con esta dosis es posible que aparezcan reacciones adversas en forma de sedación, diarrea y movimientos extrapiramidales. Para mejorar la eficacia y reducir la toxicidad, resulta útil asociar otros antieméticos, como los corticoides o las benzodiazepinas.

51. Sus principales indicaciones son los vómitos debidos a uremia, migraña, pancreatitis, dismenorrea , síndrome posgastrectomía o dispepsias. En los vómitos por citotóxicos su eficacia es similar a la de la metoclopramida.
52. El haloperidol es un butirofenona . (v. cap. 3 1 ) , neuroléptico potente que bloquea receptores D2 pero no los H , ni los muscarínicos. Su semivida es de 15..-25 h.
53. A dosis elevadas (3 mg por vía intravenosa cada 2 días por un total de cinco dosis) es tan eficaz como la metoclopramida .. a dosis altas en los vómitos por el cito - tóxico cisplatino.
54. En España . se utilizan el ondansetrón el granisetron, el palonosetrón y el tropisetron.
55. Destaca su actividad antiemética por bloquear selectivamente receptores 5-HT. (v. cap. 20), sin afectar los D2, ni los muscarínicos ni los histaminicos ..; de ahí que su eficiencia . antiemética se muestre en situaciones en que el mecanismo . responsable del vomito .. implica a la transmisión mediada por 5-HT.. (v. fig. 4 3 -3).
56. Destacan los vómitos provocados por fármacos citotóxicos y otros muchos . fármacos, pero también los vómitos graves del embarazo (hiperémesis .. gravídica), los vómitos postoperatorios, los causados por radioterapia, la uremia y ciertos traumatismos neurológicos. Dada la abundancia de receptores 5 -H T , en el tubo digestivo y su posible participación en reflejos locales, los antagonistas pueden causar otros efectos gastrointestinales: pueden mejorar diversos síntomas del síndrome carcinoide (náuseas, vómitos, diarrea y episodios de calor sufocante), del síndrome de intestino irritable . que cursa con diarrea, de la gastroparesia y diarrea asociada a la diabetes que resisten a otros fármacos.
57. También pueden mejorar el prurito generalizado, por ejemplo, el de origen colestásico .. (que resiste a la colestiramina, v. cap. 5 5 ) o urémico, o el provocado por opioides cuando se aplican por vía espinal.
58. La utilización fundamental es en la prevención de vómitos .. y náuseas.. causados por la medicación citotóxica, dentro de la cual el cisplatino constituye el fármaco de referente por su violenta capacidad emetizante . Tanto el ondansetrón . como el tropisetron y el granisetron controlan eficazmente la fase aguda de la respuesta emética.
59. Para fármacos muy emetizantes ., se utilizan por vía intravenosa el ondansetrón (8 -32mg), el granisetron (3 mg), el tropisetron (5-40 mg) y el palonosetrón, en dosis única administrada en forma de corta infusión, unos 15 min antes de aplicar la medicación antineoplásica.
60. Si la actividad emetizante es más moderada, las dosis intravenosas pueden estar en la parte más baja del intervalo; si se utiliza la vía oral, las dosis son: para el ondansetrón, 8 mg 1-2 h antes del inicio de administración del fármaco, seguidos de 8 mg cada 12 . h; para el tropisetron, 5 m g/día, para el granisetron 1 m g cada 12 h.
61. El aprepitant es un antagonista de los receptores NK .. , que son activados por la sustancia P. Esta activación contribuye a la presencia de náuseas . y vómitos diferidos que se aprecian cuando determinados fármacos citotóxicos provocan intensa actividad emetógena
62. Por este motivo, el fármaco es recomendado para el tratamiento de los vómitos diferidos producidos por la quimioterapia. Su acción antiemética, sin embargo, se extiende también a la prevención de otro tipo de vómitos, como son los postoperatorios.
63. Se administra .. en dosis de 125 mg, 1 h antes de iniciar la quimioterapia en el primer . día, seguido de 80 mg una vez al día en el segun .. y tercer . días. Se asocia generalmente a la dexametasona ... Las reacciones adversas son similares a las producidas por otros antieméticos; puede aparecer astenia., estreñimiento o diarrea, y cefalea.

